

Université Bordeaux Segalen

Année 2012

Thèse N°1996

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2
Ecole Doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

Mention : Sociétés, Politique, Santé Publique

Spécialité: Santé Publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 décembre 2012

Par **Desmorys Raoul MOH**

Né le 18 Mai 1973 à Abidjan, Côte d'Ivoire

Intérêt du traitement antirétroviral précoce chez l'adulte infecté par le VIH en Afrique sub-Saharienne

Membres du Jury :

Roger SALAMON, PU-PH, Université Bordeaux 2	Président
Philippe MSELLATI, DR1, IRD, Université Montpellier 1	Rapporteur
Eba AOUSSEI, PU-PH, Université Cocody Abidjan	Rapporteur
Thérèse N'DRI-YOMAN, PU-PH, Université Cocody Abidjan	Examineur
Kouao DOMOUA, PU-PH, Université Cocody Abidjan	Examineur
Christian LAURENT, CR1, IRD, Université Montpellier 1	Examineur
Xavier ANGLARET, DR2 INSERM, Université Bordeaux 2	Directeur

Remerciements

A mon Seigneur et Dieu Tout Puissant, par l'intercession de Notre dame du perpetuel secours, recevez ma gratitude pour toutes vos grâces !

Aux membres du jury

Merci d'avoir accepté de prendre le temps de participer à ce jury, de lire ce travail et de le juger. Veuillez accepter mes sincères remerciements :

– **Monsieur le Docteur Philippe Msellati,**

Votre contribution à la prise en charge de la mère et l'enfant infectés par le VIH est inestimable. Soyez en remercié. C'est un honneur pour moi d'avoir dans mon jury un grand acteur africain de la lutte contre le VIH.

– **Monsieur le Professeur Eba Aoussi,**

C'est pour moi, Cher Maître, un honneur de vous avoir comme rapporteur de thèse, vous qui êtes le directeur du département d'Infectiologie et de Dermatologie auquel j'appartiens maintenant depuis 2 ans. J'espère à vos côtés pourvoir mener une grande carrière de chercheur au sein de votre département. Merci à vous et à tous les enseignants de l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan et de Bouaké.

– **Monsieur le Professeur Domoua Kouao,**

Merci infiniment pour le jugement que vous porterez à ce travail. Vous dont la contribution scientifique à la co-infection tuberculose-VIH continuera d'éclairer la lanterne des praticiens.

– **Monsieur le Docteur Christian Laurent,**

Merci pour votre disponibilité. Nous espérons que vous apporterez sans retenue tout votre regard critique sur ce travail afin de l'améliorer. Votre présence à ce jury est un honneur pour moi eu égard à votre énorme apport dans la recherche sur le VIH/SIDA et votre renommée internationale. Soyez assuré de ma gratitude.

– **Monsieur le Professeur Roger Salamon,**

Merci infiniment d'avoir accepté de présider ce jury. Je ne saurai assez vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez apporté au cours de mon master à Bordeaux et depuis le début de ma carrière et pour votre activité fondatrice déterminante à la tête du site ANRS de Côte d'Ivoire qui nous a ouvert le chemin vers la recherche. Vous êtes l'inspirateur de toute ma génération de jeunes chercheurs. Recevez mon infinie reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Xavier Anglaret, Coordinateur Nord du programme PAC-CI

Cher Directeur de thèse, vous avez d'abord été mon Directeur de mémoire dans le cadre du Master de recherche à l'ISPED, et maintenant vous êtes mon Directeur de Thèse. Au-delà de tout ceci, mon patron et mon mentor depuis le projet Trivacan. Vous m'avez beaucoup appris sur le plan professionnel par votre disponibilité et votre rigueur scientifique. Merci du fond de cœur, très Cher « Professeur » (même si vous n'aimez pas qu'on vous donne ce titre). Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance. Vos qualités humaines sont exceptionnelles, que Dieu vous bénisse pour cela !

A Madame le Professeur Thérèse N'Dri-Yoman, Coordinatrice Sud du programme PAC-CI

Mère de PACCI et de tous les PACCIENS, recevez ici ma gratitude !

A Monsieur le Professeur Serge Eholié coordinateur adjoint du programme PAC-CI

Je vous ai connu en 4^e année de médecine, il y a 16 ans et dès cet instant je vous ai choisi comme modèle ! C'est une chance pour moi de pouvoir vous cotoyer maintenant tous les jours. Merci pour tout !

A Madame le Docteur Christine Danel, coordinatrice adjointe du programme PAC-CI

Tu m'as donné ma 1^{ère} chance dans le domaine de la recherche. Ces quelques lignes ne suffiront jamais à traduire ma reconnaissance. J'ai pu compter sur toi depuis mon entrée à PACCI pour tout et au-delà de tout. Merci pour tes sages conseils et surtout pour ta chaleur humaine. Que Dieu te bénisse ainsi que toutes les Xavières !

A Monsieur Bertin Kouadio, Directeur de PAC-CI

En plus du patron merci d'être ce grand frère et ami depuis mon arrivée en 2002. Que Dieu te bénisse pour que tu puisses continuer de diriger de main de maître l'administration PACCI.

A mes très chers aînés : Docteurs Eugène Kouassi Messou, Didier Ekouevi, Albert Minga, Abo Yao, Lambert Dohoun

Mes sincères remerciements pour vos conseils, votre soutien et votre amitié. Que Dieu vous bénisse ainsi que toute votre famille.

A mes très chers collègues et amis Patrick Coffie, Eric Ouattara, Anani Badjé, Jean-Baptiste N'takpé, Gérald Menan, Ello Frédéric

Votre amitié et votre soutien font de ces années de travail un parcours plus qu'agréable. Que Dieu vous bénisse ainsi que vos familles respectives et qu'il réalise vos projets les plus chers.

A Delphine Gabillard et Jérôme Lecarrou, mes collègues de Bordeaux

Delphine, merci infiniment pour ta disponibilité et ta redoutable efficacité !

Jérôme, ta rigueur scientifique et ta vision méticuleuse des choses nous font du bien à tous dans la gestion des essais. Merci !

A tous mes collègues d'Abidjan, en particulier Siloué Bertine, Franck Bohoussou, Antoine Kouamé, Romuald Konan, Sylvie Kouamé, Adrienne Aboua-Kouakou, Célestin N'chot, Larissa N'guessan-Koffi

A vous tous qui avez permis la réalisation concrète de ce travail à tous les niveaux. Merci de votre soutien et de votre collaboration pour cette recherche que nous menons ensemble. Que ce travail, s'il est apprécié, soit aussi le vôtre !

A tous les collaborateurs des 9 sites participants à l'essai Temprano

Merci pour votre inestimable collaboration.

A l'APACCI

Que Dieu bénisse PACCI pour que vive l'APPACI !

A l'équipe du CeDReS,

Sincères remerciements en particulier au Professeur Hervé Menan et Dr Arlette Emieme.

A l'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC)

Mes 1ers formateurs dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, merci pour tout en particulier au Dr Koffi Kanga Constance

Aux collègues du Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Treichville d'Abidjan, et à leur Chef de Service, le Professeur Emmanuel Bissagnéné.

Merci de votre disponibilité pour une collaboration des plus efficaces pour l'avancement de la recherche au sein du département.

A toutes les personnes vivant avec le VIH

Le chemin déjà parcouru est énorme. Mais, il en reste encore. Courage ! On est ensemble !

A mon père et à ma mère

Vous m'avez toujours soutenu avec générosité et amour au prix de mille sacrifices. Toute mon affection et ma reconnaissance.

A mes frères et soeur

Merci pour vos encouragements et votre soutien. Que Dieu vous bénisse et nous donne de vivre encore et encore de très bons moments ensemble.

A mon épouse et mes enfants

Chérie Merci pour ton soutien, tes conseils, ton aide, ta patience et tes prières. Merci surtout pour ces 22 années de bonheur et d'avoir toujours été et continue d'être le « 4^e pied de ma table » ! Pour nos enfants : Yanis, Allan et Kenza. Tout mon Amour.

A l'amicale EDEN

Le temps passe mais raffermie nos liens fraternels ! Soyez bénis et merci pour votre soutien.

A Régis, Andrée, Jean-Martin, Silimane et Haida Damiba, Franck et Christiane Daly !

Un seul mot : merci !

Aux familles Kouamelan, Moh, Damiba et Semdé

Merci pour vos prières et votre soutien ! Soyez bénies !

A tous

Sincères remerciements !

Sommaire

Introduction.....	11
1 L'adulte infecté par le VIH en Afrique sub-saharienne	13
1.1 Epidémiologie	13
1.2 Historique de la prise en charge des adultes infectés	14
1.2.1 <i>Du cotrimoxazole aux antirétroviraux (1995-2005)</i>	14
1.2.1.1 Prophylaxie des infections opportunistes	14
1.2.1.2 Traitements antirétroviraux	16
1.2.2 <i>Montée en puissance de l'accès aux traitements (2005-2012)</i>	17
1.2.3 <i>Impact des grands programmes d'accès aux traitements</i>	19
1.2.3.1 Impact individuel.....	19
1.2.3.1.1 Efficacité	19
1.2.3.1.2 Tolérance.....	20
1.2.3.1.3 Observance, adhésion, rétention dans les soins.....	33
1.2.3.1.4 Résistance.....	34
1.2.3.2 Impact collectif.....	35
2 Quand commencer les Antirétroviraux ?	36
2.1 Les grandes étapes	36
2.1.1 <i>Fin des années 1980 : le début de l'oscillation</i>	36
2.1.2 <i>Fin des années 1990 : la prudence</i>	37
2.1.3 <i>Milieu des années 2000 : les interruptions programmées</i>	39
2.1.3.1 Le concept d'interruption thérapeutique programmée	39
2.1.3.2 L'essai Trivacan ANRS 1269, 2003-2007	40
2.1.3.3 Les leçons des essais d'interruption programmée dans le monde	42
2.1.4 <i>Fin des années 2000 : la précocité</i>	54
2.2 Enjeux collectifs de la question « quand commencer »	55
2.2.1 <i>Les bénéfices sur la réduction de la transmission du VIH</i>	55
2.2.2 <i>Les autres bénéfices</i>	58
2.3 Spécificités Africaines de la question « quand commencer »	58
3 L'essai Temprano ANRS 12136	60
3.1 Présentation de l'essai Temprano.....	60
3.1.1 <i>Présentation de l'essai Temprano</i>	60
3.1.2 <i>Justification des amendements</i>	62
3.1.3 <i>Déroulement de l'essai</i>	63
3.1.4 <i>Etudes complémentaires</i>	65
3.1.4.1 Etude Quantiferon (ANRS 12224)	65
3.1.4.2 Etude Temprano social (ANRS 12239).....	65
3.1.4.3 Etude Temprano résistance (ANRS 12253)	66
3.1.4.4 Etude Varbva hépatite (ANRS 12240)	66
3.1.4.5 Etude freins au dépistage (ANRS 12245 et ANRS 12252)	67
3.1.4.6 Temprano-anthropologique (ANRS 12242) :	68
3.1.5 <i>Etat d'avancement de l'essai Temprano au 31 août 2012</i>	69

3.1.5.1	Caractéristiques à l'inclusion.....	70
3.1.5.2	Qualité du suivi et conséquences de la crise politico-militaire.....	71
3.1.5.2.1	Conséquences de la crise sur le déroulement de l'essai	71
3.1.5.2.2	Conséquences de la crise sur le pronostic des patients.....	74
3.1.5.3	Morbidité sévère globale	81
3.1.5.4	Mise sous traitement ARV dans les bras « ARV différé »	81
3.1.5.5	Dépistage de la tuberculose active avant initiation de l'INH	83
3.1.5.5.1	Contexte	83
3.1.5.5.2	Discussion	110
4	Discussion et perspectives	112
5	Bibliographie	115

Résumé

Les pays africains au sud du Sahara ont vu leur nombre de patients sous traitement antirétroviral (ARV) croître de façon rapide depuis 2005. Si l'impact individuel et collectif de cette montée en puissance des traitements est positif dans l'ensemble, les défis demeurent nombreux en termes de dépistage, d'observance, d'adhésion aux soins, de résistance aux ARV, de dépendance vis-à-vis des bailleurs de fonds, et de disponibilité des personnels.

Dans ce contexte, la question du moment idéal pour proposer le début du traitement ARV doit être abordée de façon médicale individuelle (quel est le rapport bénéfices/risques individuel à débiter à des seuils différents ?), mais également de façon collective en terme de bénéfices et risques pour la communauté, d'organisation des soins, d'analyse médico-économique, de priorisation et d'équité.

Cette thèse, qui est une thèse de recherche clinique, aborde le premier volet de la question, celui des bénéfices et des risques pour l'individu à débiter un traitement plus tôt.

Sur ce sujet, le raisonnement a beaucoup évolué au cours des 15 dernières années. Après l'arrivée des multithérapies ARV à la fin des années 1990, la crainte de la toxicité des médicaments a d'abord incité à une approche prudente, et à recommander le seuil de début à 200 CD4/mm³ chez les personnes asymptomatiques. Cette crainte de la toxicité a conduit au début des années 2000 à essayer de pratiquer des « interruptions programmées » d'ARV, pour tenter d'obtenir le maintien au dessus d'un seuil de 200 CD4/mm³, tout en limitant l'exposition aux médicaments. Nous avons participé à un de ces essais d'interruptions programmées en Côte d'Ivoire, au cours duquel nous avons contribué à affiner les connaissances sur la toxicité des ARV (*Moh, Antivir Ther 2005*).

Les essais d'interruptions programmées ont conduit à constater que : (i) les personnes qui interrompaient entre 350 et 250 CD4/mm³ avaient plus de risque de morbidité sévère que celles qui n'interrompaient pas, (ii) les personnes qui débutaient leur premier traitement avant 350 CD4/mm³ avaient moins de risque de morbidité que celles qui débutaient plus tard (*Moh, AIDS 2007*), et (iii) dans l'essai d'interruption Trivacan réalisé en Côte d'Ivoire, cette morbidité sévère intermédiaire était plus fréquente que dans l'essai SMART réalisé sur d'autres continents, et avait un spectre différent, dominé par la tuberculose et les maladies bactériennes sévères. Les conclusions de ces essais ont donc été que le traitement ARV devait être débuté beaucoup plus tôt que ce qui était auparavant recommandé, et que ceci était probablement encore plus vrai en Afrique sub-Saharienne que dans le reste du monde.

En 2008, nous avons lancé en Côte d'Ivoire l'essai Temprano ANRS 12136, dont l'objectif est d'évaluer les bénéfices et risques d'un traitement ARV précoce avec ou sans 6 mois de prophylaxie par isoniazide (INH) chez des adultes infectés par le VIH-1 ayant entre 250 et 800 CD4/mm³. La justification, le protocole, les procédures, et l'état d'avancement de cet essai sont décrits en détail dans cette thèse. De Mars 2008 à Juillet 2012, 2076 adultes ont été inclus dans l'essai Temprano, dont le suivi se terminera en décembre 2014. L'état du suivi est bon, et les incidences de morbidité et mortalité actuellement constatées sont conformes aux hypothèses du protocole. La pratique de la prophylaxie par INH s'avère bien tolérée, et la procédure choisie par notre équipe (radiographie de thorax systématique et période tampon d'observation de un mois avant le début de l'INH) apporte une grande sécurité de prescription (*Moh, Plos One, manuscrit en révision*). Notre équipe a traversé une crise politico-militaire au 1^{er} semestre 2011, qui n'a pas eu de retentissement sur la qualité de l'essai en cours. Cette crise a par contre eu des effets délétères pour les patients sous traitement ARV, puisque les échecs virologiques retardés sont significativement associés au fait d'avoir été sous traitement pendant cette période (*Moh, manuscrit soumis*).

Bibliographie personnelle

1. Jean K, Anglaret X, Moh R, Lert F, Dray-Spira R. Barriers to HIV testing in Côte d'Ivoire: the role of individual characteristics and testing modalities. PLoS One. 2012;7(7):e41353. Epub 2012 Jul 18. PubMed PMID: 22815995; PubMed Central PMCID: PMC3399867.
2. Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, Ouattara E, Losina E, Moh R, Becker JE, Uhler L, Danel C, Messou E, Eholié S, Freedberg KA. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. Antivir Ther. 2012 Jul 18. doi: 10.3851/IMP2231. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22809695.
3. Horo A, Jaquet A, Ekouevi DK, Toure B, Coffie PA, Effi B, Messou E, Minga A, Moh R, Kone M, Dabis F, Sasco AJ; IeDEA West Africa Collaboration. Cervical cancer screening by visual inspection in Côte d'Ivoire, operational and clinical aspects according to HIV status. BMC Public Health. 2012 Mar 23;12:237. PubMed PMID: 22443255; PubMed Central PMCID: PMC3328262.
4. Ouattara EN, Anglaret X, Wong AY, Chu J, Hsu HE, Danel C, Eholié S, Moh R, Gabillard D, Walensky RP, Freedberg KA. Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing antiretroviral therapy regimens in women of childbearing age. AIDS. 2012 Mar 13;26(5):625-34. PubMed PMID: 22398569.
5. Ekouevi DK, Coffie PA, Ouattara E, Moh R, Amani-Bosse C, Messou E, Sissoko M, Anglaret X, Eholié SP, Danel C, Dabis F; International Epidemiological Database to Evaluate AIDS West Africa; ANRS 1269 and ANRS 12136 Study Groups in Abidjan. Pregnancy outcomes in women exposed to efavirenz and nevirapine: an appraisal of the IeDEA West Africa and ANRS Databases, Abidjan, Côte d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Feb;56(2):183-7. PubMed PMID: 21084995; PubMed Central PMCID: PMC3045727.
6. Yazdanpanah Y, Wolf LL, Anglaret X, Gabillard D, Walensky RP, Moh R, Danel C, Sloan CE, Losina E, Freedberg KA; CEPAC-International Investigators. CD4+ T-cell-guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials. Antivir Ther. 2010;15(3):351-61. PubMed PMID: 20516555; PubMed Central PMCID: PMC3220615.
7. Protopopescu C, Marcellin F, Préau M, Gabillard D, Moh R, Minga A, Anzian A, Carrieri MP, Danel C, Spire B. Psychosocial correlates of inconsistent condom use among HIV-infected patients enrolled in a structured ART interruptions trial in Côte d'Ivoire: results from the TRIVACAN trial (ANRS 1269). Trop Med Int Health. 2010 Jun;15(6):706-12. Epub 2010 Mar 29. PubMed PMID: 20374563.
8. Danel C, Gabillard D, Inwoley A, Chaix ML, Toni TD, Moh R, Messou E, Bissagnene E, Salamon R, Eholie S, Anglaret X. Medium-term probability of success of antiretroviral treatment after early warning signs of treatment failure in West African adults. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009 Aug;25(8):783-93. PubMed PMID: 19619008.
9. Marcellin F, Moh R, Carrieri MP, Danel C, Protopopescu C, Gabillard D, Spire B, Anglaret X. Depressive symptoms and exposure to efavirenz in West African HIV-infected adults. HIV Clin Trials. 2008 Nov-Dec;9(6):445-7. PubMed PMID: 19203911.

10. Danel C, Moh R, Chaix ML, Gabillard D, Gnokoro J, Diby CJ, Toni T, Dohoun L, Rouzioux C, Bissagnene E, Salamon R, Anglaret X; Trivacan ANRS 1269 Trial Group. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis*. 2009 Jan 1;199(1):66-76. PubMed PMID: 18986246.
11. Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholié S, Rouet F, Seyler C, Danel C, Anglaret X. Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in west African adults. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):435-42. PubMed PMID: 18568272; PubMed Central PMCID: PMC2486368.
12. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, Abo Y, Salamon R, Bissagnene E, Seyler C, Eholié S, Anglaret X. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007 Nov 30;21(18):2483-91. PubMed PMID: 18025885.
13. Danel C, Moh R, Peytavin G, Anzian A, Minga A, Gomis OB, Seri B, Nzunettu G, Gabillard D, Salamon R, Bissagnene E, Anglaret X. Lack of indinavir-associated nephrological complications in HIV-infected adults (predominantly women) with high indinavir plasma concentration in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Jan;23(1):62-6. PubMed PMID: 17263634; PubMed Central PMCID: PMC3219609.
14. Danel C, Peytavin G, Moh R, Konan R, Gabillard D, Anglaret X. Stability of ritonavir soft capsule formulation in patients with and without a refrigerator at home in Côte d'Ivoire. *Int J STD AIDS*. 2006 Nov;17(11):784-5. PubMed PMID: 17062190.
15. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, Nzunetu G, Gabillard D, Rouet F, Sorho S, Chaix ML, Eholié S, Menan H, Sauvageot D, Bissagnene E, Salamon R, Anglaret X; Trivacan ANRS 1269 trial group. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9. PubMed PMID: 16782488.
16. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, Gabillard D, Sorho S, Rouet F, Eholié S, Anglaret X. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 May;42(1):29-35. PubMed PMID: 16763490.
17. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, Gomis OB, Konga C, Inwoley A, Gabillard D, Bissagnene E, Salamon R, Anglaret X. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther*. 2005;10(5):615-24. PubMed PMID: 16152755.

Liste des tableaux et figures :

Tableau 1 (page 18) : Estimation du nombre d'adultes sous ARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires par rapport aux besoins (juin 2006). *Source : VIH, édition 2007, doin, page 579.*

Tableau 2 (page 70) : Principales caractéristiques des participants à l'essai Temprano

Tableau 3 (page 78) : Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : caractéristiques initiales et de suivi.

Tableau 4 (page 80) : Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : Facteurs associés à une CV détectable à M24, analyses uni et multivariée

Tableau 5 (page 81) : Evenements morbides sévères au 31 Août 2012

Tableau 6 (page 82) : Causes de mise sous ARV dans les bras « ARV différés » au 31 août 2012, personnes ayant des $CD4 > 350/mm^3$ à l'inclusion. Essai Temprano ANRS 12136

Figure 1 (page 70) : Courbes des inclusions dans l'essai Temprano ANRS 12136, globalement et par strate de CD4 initiale

Figure 2 (page 73) : Inclusions mensuelles dans l'essai Temprano entre mars 2008 et mars 2012

Figure 3 (page 73) : Mesures des CD4, rupture de traitement ARV de plus de 15 jours, et perdus de vue dans l'essai Temprano entre mars 2010 et mars 2012

Figure 4 (page 74) : Pourcentage des patients en retard chaque mois

Figure 5 (page 79) : Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : Charges virales détectables, indétectables, et manquantes à M24

Figure 6 (page 79) : Etude ancillaire « conséquences de la crise de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : raisons pour laquelle le résultat de charge virale est manquante à M24

Figure 7 (page 80) : Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : Niveau de charge virale chez les personnes ayant une CV détectable à M24

Figure 8 (page 82) : Probabilité de mise sous ARV dans les bras tardifs au 31 août 2012, personnes ayant des $CD4 > 350/mm^3$ à l'inclusion. Essai Temprano ANRS 12136

Introduction

Quand faut-il commencer le traitement antirétroviral (ARV) chez les adultes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ? Sur la base d'un seuil de CD4 ? En utilisant d'autres indicateurs d'entrée dans une zone à risque de morbi-mortalité ? Dès que la personne est dépistée positive pour le VIH, même en l'absence de signes de la maladie ou de marqueur pronostique ? Cette question « quand commencer les ARV » est-elle avant tout individuelle, basée sur le bénéfice-risque de la personne infectée par le VIH, ou bien également collective, prenant en compte l'intérêt et les risques pour la communauté (et en particulier le risque de transmission) ?

Ces questions, la communauté scientifique impliquée dans la prise en charge de la pandémie du VIH y a répondu diversement suivant les époques, aboutissant à des recommandations successives qui ont été comparées au mouvement d'un pendule (1). Après une approche très prudente au début des années 2000, fortement influencée par la crainte de commencer le traitement ARV « trop tôt » en raison notamment des effets secondaires (2, 3), le pendule semble désormais être parti de façon irréversible vers un début « le plus précoce possible ». Reste maintenant à définir cette notion de « plus précoce possible », en tenant compte de nombreux paramètres incluant les contextes de morbidité et d'accès aux soins (4-6).

L'équipe Pacci/site ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales) de Côte d'Ivoire, née en 1995, du fruit d'un partenariat entre institutions de recherche françaises et ivoiriennes, travaille depuis sa création sur le sujet de la prise en charge précoce des adultes infectés par le VIH en Afrique sub-Saharienne. Dès la fin des années 1990, l'essai Cotrimo-CI ANRS 059 (1996-1998) posait la question de l'intérêt d'une prophylaxie « précoce » des affections opportunistes par le cotrimoxazole, et montrait que dans un pays comme la Côte d'Ivoire il y avait plus d'avantages que de risques à débiter une prophylaxie par le cotrimoxazole quel que soit le chiffre de CD4 (y compris au dessus de 500 CD4/mm³) chez des personnes qui avaient atteint le stade 2 de la classification en stades cliniques de l'OMS (7). Au milieu des années 2000, la même équipe Pacci a mené l'essai Trivacan ANRS 1269 (8), essai d'interruptions séquentielles du traitement ARV, pour essayer de limiter les effets secondaires cumulés des ARV chez les personnes sous traitement ayant atteint un niveau intermédiaire de CD4. Cet essai a montré que le niveau de morbidité opportuniste survenant à ces chiffres « intermédiaires » en Afrique sub-Saharienne ne permettait pas d'interrompre le traitement ARV sans risque, et a contribué à relancer le pendule de la question du début de traitement ARV vers une beaucoup plus grande précocité.

C'est ainsi qu'est né l'essai Temprano ANRS 12136, dont il sera question dans cette thèse.

Pendant les 15 ans s'étendant de l'essai Cotrimo-CI à l'essai Temprano, une équipe pluridisciplinaire, composée d'infectiologues, médecins d'étude clinique, assistants sociaux, infirmiers, épidémiologistes, statisticiens, biologistes, anthropologues, et personnels administratifs, s'est progressivement étoffée, en coordination entre l'équipe Pacci à Abidjan et le centre Inserm 897 de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Bordeaux Segalen en France, pour mener à bien des essais randomisés de plus en plus complexes sur le sujet de la prise en charge des adultes infectés par le VIH. Recruté en 2002 dans cette équipe comme médecin d'étude clinique de l'essai Trivacan, j'ai pu au fil des ans acquérir l'expérience qui me permet aujourd'hui de coordonner l'essai Temprano. Mes fonctions incluent la coordination entre équipes médicales et paramédicales de 9 sites de recrutement et de suivi, les rédactions, la mise à jour et le suivi des procédures, la formation du personnel paramédical et médical collaborant aux essais, la consultation des

participants et la supervision d'une prise en charge clinique de qualité, le monitoring des données, l'analyse des données et la valorisation scientifique.

Formé à la faculté de Médecine d'Abidjan puis à l'ISPED de Bordeaux (quatre Diplômes d'Université entre 2003 et 2007 et un master en épidémiologie option recherche en 2008), j'ai débuté en Octobre 2009 cette thèse qui s'achève au bout de trois années par le partage avec la communauté scientifique de ma contribution à la réflexion sur la question « quand commencer les ARV chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne ? »

1 L'adulte infecté par le VIH en Afrique sub-saharienne

1.1 Epidémiologie

Presque 30 ans après la découverte des premiers cas aux Etats-Unis par les Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) d'Atlanta (USA), on estimait, fin 2010, à 34 millions (Intervalle de confiance [IC] à 95% 31.6-35.2 millions) le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde (9). Près de 68 % de toutes les personnes vivant avec le VIH résidaient en Afrique sub-Saharienne, une région qui ne représente pourtant que 12 % de la population mondiale. Depuis 1998, le Sida a été à l'origine de plus d'un million de décès par an en Afrique sub-Saharienne avec un pic de 1,7 millions en 2005 (9). Le niveau le plus élevé de l'épidémie continue d'être enregistré en Afrique australe, l'Afrique du Sud comptant plus de personnes vivant avec le VIH (environ 5,6 millions) que tout autre pays au monde.

Malgré ces chiffres impressionnants, il existe depuis 2005 quelques tendances positives concernant l'épidémie de VIH en Afrique sub-Saharienne : (i) le nombre de décès annuels liés au SIDA baisse (en 2010, il y a eu 29% de décès en moins qu'en 2005), ce qui peut être en grande partie mis au crédit de la montée en puissance de l'accès aux traitements ARV depuis le milieu des années 2000 (9) ; (ii) l'incidence des nouveaux cas commence à baisser ; le nombre total de nouvelles infections à VIH en Afrique sub-Saharienne a ainsi chuté de plus de 26 %, pour atteindre 1,9 million [1,7-2,1 millions] en 2010 contre 2,2 millions [2,1-2,4 millions] en 2001 (9) ; ce phénomène est probablement également partiellement dû à l'élargissement de l'accès aux ARV, même s'il est aussi complexe et multifactoriel (9) ; dans 22 pays d'Afrique sub-Saharienne, l'incidence de l'infection à VIH a ainsi diminué de plus de 25 % entre 2001 et 2009 (9).

La Côte d'Ivoire fait partie de ces pays où tous ces paramètres ont été enregistrés, y compris une baisse sensible de la prévalence au cours des dernières années (10). Au cours de l'enquête nationale « EIS-CI 2005 (Enquête sur les Indicateurs de Santé-Côte d'Ivoire) » (11) réalisée d'août à octobre 2005, 5 183 femmes et 4 503 hommes âgés de 15 à 49 ans ont été interrogés, parmi lesquels 4 588 femmes et 3 930 hommes ont été testés pour le VIH. Les principaux résultats de cette enquête étaient: (i) une estimation de la prévalence du VIH dans la population générale des 15-49 ans à 4,7 %, alors qu'elle était de 7,0% fin 2003 (10) ; (ii) un taux de séroprévalence de 6,4 % chez les femmes, nettement supérieur au taux de 2,9 %, observé chez les hommes, avec un ratio femmes/hommes égal à 2,2 chez les personnes infectées. Ceci illustre bien la féminisation de l'épidémie au fil des ans, observée partout ailleurs sur le continent africain ; (iii) une tendance au vieillissement de la population adulte infectée par le VIH, la prévalence maximale de 14,9 % étant atteinte chez les femmes dans la tranche d'âge 30-34 ans, et de 7,0 % chez les hommes dans la tranche d'âge 40-44 ans.

En 2009 (12), l'ONUSIDA (Programme commun des nations unies sur le VIH/SIDA) estimait à 450 000 [390 000-510 000] le nombre de personnes vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire, ce qui permet d'estimer la prévalence récente à environ 3,4% [3,1-3,9%]. L'état ivoirien a réalisé une nouvelle enquête nationale EIS-CI sur 10 000 ménages de décembre 2011 à mars 2012. Les résultats seront connus en janvier 2013.

1.2 Historique de la prise en charge des adultes infectés

1.2.1 Du cotrimoxazole aux antirétroviraux (1995-2005)

1.2.1.1 Prophylaxie des infections opportunistes

Nous sommes au début des années 90. Les multithérapies ARV n'existent pas encore. Le Sida est la première cause de décès chez les adultes en Afrique au sud du Sahara (13). A Abidjan, en Côte d'Ivoire, métropole qui ne déroge pas à cette funeste statistique (14), le taux de prévalence est de 20% chez les adultes fréquentant les centres de santé (15) et de 50% dans certains services hospitaliers (16). Dans les pays européens ou nord américains, la survie des patients est améliorée par l'administration de prophylaxies pour la prévention de certaines affections opportunistes, et notamment par l'usage du cotrimoxazole en prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose (17, 18). En Afrique sub-Saharienne, cette prophylaxie appliquée en occident n'est pas immédiatement transposable, en raison d'un spectre de morbidité qui n'est pas le même qu'en Europe ou en Amérique du Nord (19). En particulier, chez l'adulte infecté par le VIH en Côte d'Ivoire, la pneumocystose pulmonaire est rare (20-23), alors que la tuberculose et les infections bactériennes sont les deux principales causes de décès et d'hospitalisations (22, 24-26). Si la chimioprophylaxie antituberculeuse a démontré son efficacité en Afrique par plusieurs essais randomisés (27-31), ce n'est pas le cas pour la chimioprophylaxie des autres affections. Malgré la rareté de la pneumocystose, l'utilisation du cotrimoxazole à visée essentiellement antibactérienne pourrait se révéler intéressante, d'autant que dans certains pays africains un pourcentage élevé des germes bactériens responsables de ces infections invasives liées au VIH semblent encore sensibles au cotrimoxazole (32, 33). Cependant, cela reste à démontrer, à la fois en termes de bénéfices/risques mais également en termes de niveau de CD4 auquel une telle prophylaxie devrait être proposée.

Un essai de phase III (Cotrimo-CI ANRS 059) (7) s'est alors mis en place à Abidjan en 1996, avec pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie par le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole 800 mg + triméthoprime 160 mg, une prise/jour) pour prévenir la survenue d'un certain nombre d'évènements morbides infectieux, autres que la tuberculose (toxoplasmose, maladies bactériennes, paludisme, nocardiose). Cette prophylaxie a été débutée au stade pauci-symptomatique de l'infection par le VIH-1, chez des sujets dépistés en consultation ambulatoire dans des structures de soins extra-hospitalières, les Formations Sanitaires Urbaines d'Abidjan. C'était un essai multicentrique, comparatif, randomisé, en double insu contre placebo, l'usage du placebo étant ici justifié par le fait que l'essai s'adressait à des personnes en stade d'immunodépression précoce, auxquelles on n'aurait pas proposé de cotrimoxazole dans les pays où cette prophylaxie était déjà pratiquée. Le suivi prévu pour chaque patient était de 24 mois. Pour y être inclus, les patients devaient être séropositifs au VIH-1 ou au VIH-1+2, au stade OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2 ou 3, et résider dans l'agglomération d'Abidjan. Le critère de jugement principal de cet essai était le décès ou l'hospitalisation qu'elle qu'en soit la cause. Les critères secondaires étaient : (i) la survenue des évènements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du cotrimoxazole, (ii) le nombre de recours au système de soins et (iii) l'identification de résistances parmi les germes isolés au cours de l'essai. L'essai Cotrimo-CI s'est interrompu prématurément, sur la base d'une analyse intermédiaire mettant en évidence la survenue moins fréquente de décès ou d'hospitalisations dans le groupe cotrimoxazole comparé au groupe placebo (84 vs. 124). La probabilité de survie sans évènement était respectivement de 63,7% contre 45,8% (Hazard Ratio [HR] = 0,57 ; IC à 95% : 0,43-0,75 ; p=0,0001) et le bénéfice était apparent quelles que soient les strates de CD4.

Dans un autre essai randomisé contre placebo mené en Côte d'Ivoire en même temps que l'essai Cotrimo-CI, le cotrimoxazole a démontré son efficacité pour réduire la mortalité chez des adultes infectés par le VIH en cours de traitement pour tuberculose active (34).

Les résultats de ces deux essais ont donc rapidement eu des répercussions nationales et internationales.

Au niveau national :

En février 1999, une conférence nationale de consensus organisée par la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse (SIPIT) a examiné les résultats de ces deux essais, et recommandé de prescrire la prophylaxie par le cotrimoxazole en Côte d'Ivoire à tout adulte se trouvant aux stades cliniques 2, 3, ou 4 de la classification OMS (y compris donc les patients atteints de tuberculose), ou se trouvant au stade 1 OMS (asymptomatique) mais ayant moins de 350 CD4/mm³ (seuil relevé à 500/mm³ en 2010 par une nouvelle réunion de consensus national sous l'égide de la SIPIT) (35). Le Programme National de Lutte contre le SIDA, les Maladies Sexuellement Transmissibles (MST) et la Tuberculose de Côte d'Ivoire, a immédiatement répercuté ces recommandations à tous les centres de soins du pays.

Au niveau international :

Une réunion d'experts s'est déroulée à Harare, Zimbabwe, en mars 2000 sous l'égide de l'OMS et de l'ONUSIDA. Elle a abouti à un consensus entre organisations internationales, chercheurs et patients vivant avec le VIH sur la possibilité d'utiliser le cotrimoxazole dans la prophylaxie des infections opportunistes de l'infection à VIH en Afrique.

Les conclusions de cette réunion ont cependant été diversement appliquées, avec notamment des réticences de pays d'Afrique de l'Est (36-39). Les théories provenant de ces pays étaient que :

- L'efficacité du cotrimoxazole constatée en Côte d'Ivoire pouvait ne pas être identique ailleurs (39), car la prévalence du paludisme et le spectre des résistances bactériennes était hétérogène sur le continent (40, 41) ;
- L'utilisation du cotrimoxazole à visée prophylactique à large échelle pouvait favoriser l'émergence des résistances et remettre en question l'efficacité des traitements curatifs de première ligne sans grande alternative thérapeutique (39, 42-45) ;
- A cause des résistances croisées entre sulfadoxine et sulfaméthoxazole, il pouvait avoir risque d'émergence de souches de *Plasmodium sp*, agent du paludisme, résistantes à l'association sulfadoxine-pyriméthamine, adoptée comme traitement de première ligne en Afrique de l'Est avec des conséquences catastrophiques ;
- Le stade recommandé pour la prophylaxie par le cotrimoxazole lors de la réunion d'Harare (stade OMS 2 ou < 500 CD4/mm³) semblait à certains trop précoce, entraînant ainsi une trop large utilisation du cotrimoxazole (46).

Entre 2000 et 2006, six études comparatives non randomisées provenant de diverses régions africaines ont conclu à un fort bénéfice du cotrimoxazole, et mis fin à ces réticences (46-48). En 2006, une réunion d'experts menée à Genève sous l'égide de l'OMS a passé en revue l'ensemble des données disponibles, et conclu à ce que la prophylaxie par le cotrimoxazole devait faire partie du minimum de soins pour tout adulte infecté par le VIH partout dans le monde. Les seuils de CD4 entraînant le début de cette prophylaxie étaient laissés à l'appréciation des programmes nationaux, en fonction du contexte de morbidité et d'appréciations programmatiques et logistiques locales, depuis le seuil de 200 CD4/mm³ dans les pays industrialisés sans paludisme et peu préoccupés par les maladies bactériennes jusqu'à

la prescription à toute personne infectée par le VIH quel que soit le chiffre de CD4, dans les pays à forte incidence de paludisme et de maladies bactériennes et désireux de ne pas faire de la mesure de CD4 un obstacle à la prescription (49).

1.2.1.2 Traitements antirétroviraux

Les premières molécules antirétrovirales, analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, étaient connues avant la découverte du Sida. Elles avaient été développées en 1965, à partir d'extraits de sperme de saumon et de hareng, comme anticancéreux, mais avaient échoué dans cette indication. Elles se révéleront des armes de choix contre le VIH 20 ans plus tard. En 1986, l'activité antirétrovirale de l'AZT (zidovudine), premier analogue nucléosidique de la transcriptase inverse connu, est démontrée *in vitro* puis chez la souris (50, 51). Dans les années suivantes, les études cliniques chez l'homme donnent des résultats contrastés, d'abord optimistes sur des critères de jugement biologiques ou cliniques à court terme mais moins favorables en termes de début précoce chez des personnes asymptomatiques et de bénéfices à plus long terme (52-56). Issues de la même classe thérapeutique, la didanosine en 1991, la zalcitabine en 1992, la stavudine en 1994, et la lamivudine en 1995 seront développées et testées (57). Après la déception née de l'utilisation de ces ARV en monothérapie, les chercheurs tentent l'association de ces molécules (58, 59). C'est de ces combinaisons de molécules, d'abord en bi-thérapie (60-64), puis de la découverte des inhibiteurs de protéase pouvant compléter ces combinaisons, que naîtront en 1996 les multithérapies ARV, durablement efficaces pour lutter contre la réplication virale et entraînant une diminution spectaculaire de la mortalité et de la morbidité chez les personnes infectées par le VIH (65-69). C'est un tournant thérapeutique qui révolutionne la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Malheureusement, alors que ces multithérapies deviennent immédiatement disponibles pour les malades dans les pays riches, en Afrique sub-Saharienne, comme dans tous les pays à ressources limitées ou intermédiaires, cette disponibilité mettra presque dix ans à s'organiser. Ceci pour des raisons multiples : (i) coûts élevés, (ii) non disponibilité de structures pour un suivi médical et biologique rapproché des patients sous ARV et formées à la prise en charge d'une éventuelle toxicité médicamenteuse, (iii) craintes d'une mauvaise utilisation de ces molécules qui entraînerait des sélections de résistance, (iv) controverse sur le fait que les fonds disponibles devraient être mieux utilisés pour la prévention que pour le traitement des personnes déjà malades (70). Alors que le nombre de patients continue de croître dans cette partie du monde, le fossé entre pays riches (peu de malades et traitements disponibles) et pays à ressources faibles (majorité des malades et traitements indisponibles) se creuse alors très rapidement, devenant inacceptable (71).

On assiste dans un premier temps à des initiatives d'origines diverses et dispersées, et d'ampleur limitée, pour changer cet état de fait. Des organisations non gouvernementales, confessionnelles, ou paragouvernementales (comme le Fond de Solidarité Thérapeutique International, FSTI) mettent en place des services de prise en charge pour les personnes vivant avec le VIH et leurs familles incluant le traitement antirétroviral (72, 73). L'ONUSIDA, créé en 1996 et regroupant huit agences onusiennes, est en 1997 à l'origine d'une initiative pilote d'accès aux ARV, la *Drug Access Initiative*, dans quatre pays à ressources faibles ou intermédiaires, dont deux en Afrique (Côte d'Ivoire et Ouganda) (74). D'autres pays comme le Sénégal lancent à la même époque leur propre programme national pilote d'accès aux ARV (75). Malgré ces mouvements, au début de l'année 2000 le nombre de patients sous ARV dans les pays en développement ne dépasse pas quelques dizaines de milliers.

En 2000, l'arrivée des ARV génériques à plus faible coût que les médicaments princeps (grâce notamment aux industries pharmaceutiques Brésiliennes et Indiennes) ouvre des perspectives nouvelles de traitements à large échelle. L'accès aux ARV à un plus grand nombre de patients par le biais de plusieurs programmes nationaux devient alors possible pour moins d'un dollar par jour (76). Certaines firmes occidentales suivent le mouvement à travers l'*Accelerated Access Initiative* en association avec l'ONUSIDA et l'OMS. Même si les prix consentis, rendant accessible une trithérapie à environ 300 dollars par an, demeurent encore prohibitifs pour la majorité des pays africains, cette baisse des coûts potentialise la mobilisation des gouvernements et de la société civile au Nord comme au Sud.

En avril 2001, à Abuja, les états africains réunis au sein de l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA) s'engagent à consacrer 15% de leur budget à l'amélioration du système de soins (77).

En juin 2001, les Nations Unies se réunissent en session spéciale sur le Sida et créent un Fond Mondial de Lutte contre le Sida, le paludisme et la tuberculose avec pour leitmotiv : « à crise mondiale, action mondiale » ! Dans le chapitre « soins, appui et traitement » de la déclaration d'engagement sur le VIH/SIDA (78), les chefs d'état ou représentants d'états et de gouvernements s'engagent ainsi aux articles 55 et 56 :

- Article 55. *D'ici à 2003, veiller à ce que des stratégies nationales, appuyées par des stratégies régionales et internationales, soient mises au point en étroite collaboration avec la communauté internationale, notamment les gouvernements et les organisations intergouvernementales compétentes, ainsi qu'avec la société civile et le secteur privé afin de renforcer les systèmes de soins de santé et de s'attaquer aux facteurs affectant la fourniture de médicaments contre le VIH, dont les médicaments antirétroviraux, notamment leur accessibilité et leur prix, y compris la fixation de prix différenciés, et les capacités techniques et en matière de soins de santé. S'efforcer également, à titre prioritaire, d'assurer progressivement et de manière durable le niveau de traitement du VIH/Sida le plus élevé possible (...)* ;

- Article 56. *D'ici à 2005, élaborer des stratégies globales en matière de soins et réaliser des progrès sensibles dans leur mise en œuvre pour renforcer les soins de santé aux niveaux familial et communautaire, notamment ceux dispensés par le secteur informel, et les systèmes de prestations sanitaires, afin de soigner les personnes atteintes du VIH/Sida et de les suivre, en particulier les enfants infectés, et de soutenir les personnes, les ménages, les familles et les communautés affectés par le VIH/Sida; et améliorer les capacités et les conditions de travail du personnel soignant et l'efficacité des systèmes de distribution, des plans de financement et des mécanismes d'orientation nécessaires pour assurer l'accès à des traitements abordables, y compris aux médicaments antirétroviraux, aux diagnostics et aux technologies connexes ainsi qu'à des soins médicaux, palliatifs et psychosociaux de qualité;*

Enfin en 2003, avec le constat amère que seul 8% des patients nécessitant un traitement ARV selon les recommandations de l'OMS en bénéficiaient au niveau mondial, un ambitieux programme visant à traiter trois millions de personnes d'ici la fin de l'année 2005 est lancé par l'ONUSIDA et l'OMS (79). Cette initiative, baptisée « three by five », a pour objectif de rendre universel à moyen terme l'accès aux soins et la prévention du VIH en tant que droits humains.

1.2.2 Montée en puissance de l'accès aux traitements (2005-2012)

L'initiative « three by five » crée une dynamique de mobilisation pour l'accès aux soins très importante. Même si en 2006 le constat est clair que son objectif emblématique n'a pas été

atteint, puisqu'un peu moins de 1,5 millions de personnes ont été mises sous traitement et 24% seulement des personnes nécessitant un traitement ARV sont effectivement traitées (Tableau 1), dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, le nombre de personnes sous ARV a quand même plus que triplé. De 400 000 personnes traitées en décembre 2003, il est passé à 1,3 millions en décembre 2005 (80). L'Afrique sub-Saharienne, la région la plus gravement touchée par la pandémie du VIH, a également mené cet effort d'accélération de l'accès au traitement ARV puisque le nombre de personnes traitées y a été multiplié par plus de huit, passant de 100 000 à 810 000 en deux ans. Fin 2005, plus de la moitié des personnes recevant un traitement ARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires vivaient en Afrique sub-Saharienne, alors qu'elles n'étaient qu'un quart deux ans auparavant (80).

Tableau 1 : Estimation du nombre d'adultes sous ARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires par rapport aux besoins (juin 2006). *Source : VIH, édition 2007, doin, page 579.*

Région géographique	Nombre de personnes sous ARV	Nombre de personnes avec indication de mise sous ARV	Taux de couverture
Afrique sub-Saharienne	1 040 000	4 600 000	23%
Amérique Latine et Caraïbes	345 000	460 000	75%
Asie du Sud, de l'Est et du Sud-Est	235 000	1 440 000	16%
Europe de l'Est et Asie Centrale	24 000	190 000	13%
Afrique du Nord et Moyen-Orient	4000	75 000	5%
Total	1 650 000	6 800 000	24%

De nombreux obstacles à l'accès au traitement ARV, et pas seulement en termes de nombres de personnes à traiter, demeuraient cependant. Parmi eux on pouvait noter les coûts encore partiellement à la charge des patients notamment hors ARV, la concentration des lieux de traitement dans les zones urbaines, la stigmatisation des personnes vivant avec le VIH et l'insuffisance des efforts déployés pour répondre aux besoins des populations vulnérables, dont les professionnel(le)s du sexe, les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes, les consommateurs de drogues injectables, les détenus et les réfugiés (81). Sans surprise, en 2005, l'Afrique restait l'épicentre mondial de la pandémie du SIDA (81).

Entre 2005 et 2010, le mouvement initié les années précédentes va s'accélérer de façon spectaculaire pour aboutir à une baisse spectaculaire des prix des traitements ARV de première ligne (82), ceci grâce à:

- la mobilisation de fonds internationaux publics, notamment la concrétisation du Fonds Mondial de Lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme (83, 84), le programme américain PEPFAR (President's Emergency Plan for AIDS Relief) (85, 86), et à la multiplication d'initiatives privées (comme celle des fondations Bill and Melinda Gates) (87), ou associatives (comme le programme Esther (88), ou l'action de Médecins Sans Frontières) (89, 90).
- des actions internationales complexes concernant les droits de production des médicaments, la multiplication des génériques et la mise en concurrence, qui dans une ambiance parfois de bras de fer juridique avec les firmes pharmaceutiques (parfois

plus apaisée), et d'attitude ambivalente de la communauté internationale sur la propriété intellectuelle et les éventuelles exceptions concernant les médicaments.

Le résultat de cette période est spectaculaire. Fin 2010, on estimait que 6,6 millions de personnes dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, incluant 440 000 enfants, étaient sous traitement antirétroviral (91). Ce chiffre est supérieur d'1,4 millions à l'année précédente, représentant la plus forte augmentation annuelle du nombre de personnes accédant au traitement ARV jamais enregistrée. Il représente également une multiplication par 16 du nombre des personnes sous traitement antirétroviral entre 2003 et 2010 (91).

Les succès liés à l'accès au traitement ARV sont donc là, avec des conséquences claires. Le nombre de personnes décédées de causes liées au Sida a chuté de 2,2 millions [2,1-2,5 millions] à 1,8 millions [1,6-1,9 millions] en 2010. Au total, 2,5 millions de décès ont été évités dans les pays à revenus faibles et intermédiaires depuis 1995 grâce à l'introduction du traitement ARV. Une grande partie de ce succès a été enregistrée les dernières années. Durant la seule année 2010, 700 000 décès liés au Sida ont pu être évités (92).

Si ce progrès ne laisse pas d'impressionner, les défis demeurent : en 2010 47 % des 14,2 millions des personnes vivant avec le VIH nécessitant une thérapie ARV en avaient effectivement bénéficié, contre 39 % à la fin de 2009 (92). On est donc encore loin de l'accès universel au traitement ARV.

Comblant le retard au moyen de programmes plus efficaces contre le VIH est au cœur de la nouvelle stratégie mondiale du secteur de la santé sur le VIH/Sida 2011-2015 (93), approuvée à la 64ème Assemblée Mondiale de la Santé, qui oriente les actions de l'OMS et des États Membres dans le but de renforcer les systèmes de santé et de remédier aux inégalités et aux violations des droits de l'homme qui empêchent encore les personnes vivant avec le VIH d'accéder aux soins.

1.2.3 Impact des grands programmes d'accès aux traitements

1.2.3.1 Impact individuel

1.2.3.1.1 Efficacité

En 2010, on estime donc que plus de 6 millions de patients ont été mis sous traitement ARV en Afrique sub-Saharienne. Mais pour quels résultats ?

Dès 1996, les ARV démontrent leur impact positif sur la survie des patients dans les pays du Nord (68, 94). Au début des années 2000, devant (i) le manque d'infrastructures sanitaires, (ii) le déficit en ressources humaines formées pour le suivi clinique et biologique des personnes vivant avec le VIH, (iii) le coût élevé des ARV, (iv) leur complexité d'utilisation, (v) le fait que les patients se présentent à un stade avancé de la maladie pouvant être la cause d'une efficacité moindre, d'un syndrome de restauration immunitaire sévère et d'une toxicité plus élevée (95), certains sceptiques militent pour concentrer l'action sur la prévention du SIDA plutôt que sur la prise en charge des personnes malades (75).

Pour convaincre la communauté internationale d'investir dans les traitements ARV, il faut alors « évaluer » l'efficacité des traitements en condition de terrain, dans des programmes pilotes mis en place en Afrique sub-Saharienne ou d'autres contextes à ressources faibles. Les premiers résultats montrent sans grande surprise que l'efficacité des ARV s'avère comparable à celle des pays industrialisés en termes d'observance, d'efficacité immuno-virologique et donc de survie (96, 97). Par exemple, au Sénégal en 2002, quatre ans après la mise en place d'une cohorte observationnelle de 58 patients sous traitement par 2 inhibiteurs nucléosidiques

de la transcriptase inverse (INTIs) et 1 inhibiteur de protéases (IP), 71% des patients avaient à 12 mois une charge virale indétectable et le gain médian de CD4 était de $147/\text{mm}^3$ (75). A la même époque, en Côte d'Ivoire ou en Afrique australe, des données similaires et encourageantes sont recueillies, montrant par exemple 87% et 84% de succès virologique respectivement à 6 mois et 12 mois (98-102). La probabilité de survie sous traitement ARV à 12 mois était de 85% au Sénégal (75), 80% en Côte d'Ivoire (98), 86% en Afrique du Sud (101) et 49% en Ouganda (103). En Afrique du Sud, l'incidence de la tuberculose à court terme chez des patients sous traitement ARV était réduite de 80% (104), et le risque de progression vers le stade SIDA réduit de 84% (105). Des études ultérieures montreront assez rapidement que ces bons résultats immuno-virologiques et de survie pouvaient être maintenus à ces niveaux à plus long terme (106-108).

La communauté scientifique, telle que l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales en France (ANRS), salue ces données, confortant ceux qui plaident pour développer l'accès aux traitements ARV au Sud comme au Nord (109).

1.2.3.1.2 Tolérance

Ces bons résultats ne montrent en aucun cas que le traitement ARV est devenu facile. Comme dans les pays industrialisés, des difficultés en termes de tolérance, d'adhérence au traitement et de rétention dans les programmes de soins, d'échec thérapeutique et d'émergence de résistances au traitement ARV sont observées. Ces difficultés sont inhérentes aux traitements ARV. La question n'est donc pas de savoir quelles existent, mais de les répertorier, les décrire, chiffrer leur ampleur, proposer des solutions concrètes, et surtout éventuellement identifier en quoi ces difficultés pourraient être spécifiques aux pays à ressources faibles et intermédiaires pour aboutir à des précautions ou des recommandations spécifiques.

Il est donc clair que, comme tous médicaments, les ARV ont des effets indésirables, incluant par exemple des troubles digestifs, des anémies, des neuropathies périphériques, des lipodystrophies, des anomalies métaboliques (acidose lactique, diabète, dyslipidémies), des ostéoporoses, des insuffisances rénales, des toxicités hépatiques ou pancréatiques ou des maladies coronariennes (110, 111).

La description fine de ces effets secondaires n'est pas facile, particulièrement en conditions de soins dans les pays à ressources limitées, contexte dans lequel la documentation de la morbidité est complexe faute de moyens diagnostiques appropriés. En 2005, *Akileswaran* et collaborateurs, après une revue de 28 articles portant sur les traitements ARV en Afrique, rapportent que huit d'entre eux seulement décrivent les effets secondaires observés, avec une fréquence comprise entre 14,3 et 80,2% des patients (97). La littérature s'est ensuite étoffée sur le sujet, décrivant de façon plus spécifique les effets secondaires concernant les médicaments les plus prescrits en Afrique : zidovudine, lamivudine, nevirapine et efavirenz dans un premier temps, puis abacavir, tenofovir, indinavir, ritonavir, lopinavir dans un second temps. On peut synthétiser cette littérature de la façon suivante :

- La majorité des effets secondaires déjà connus et décrits dans les pays du nord sont retrouvés en Afrique, sans spécificité évidente. C'est ainsi qu'on retrouve le même type de fréquence concernant les effets neuropsychiques de l'efavirenz (102), de toxicité hépatique ou cutanéomuqueuse de la nevirapine (112), d'insuffisance rénale sous tenofovir (113-117), de lipodystrophies ou de syndrome métabolique sous les ARV les plus connus comme étant impliqués dans ces syndromes (118, 119), ou de troubles digestifs avec l'indinavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir, la première étant la combinaison antiprotéase boostée la plus employée en Afrique, avant d'être détronée par la seconde (75, 120-122).

- Même s'il est toujours difficile de comparer les données entre le nord et le sud, certaines spécificités africaines peuvent cependant être suggérées :

- La plus faible fréquence du portage de l'allèle HLA-B*5701 chez les personnes originaires d'Afrique sub-Saharienne par rapport aux personnes caucasiennes, entraînant un risque d'hypersensibilité à l'abacavir plus faible en Afrique sub-Saharienne (123-126) ;
- La moins grande fréquence de complications lithiasiques des voies urinaires sous Indinavir chez les africains (122, 127, 128), (120) ;
- La plus grande fréquence d'anémie et surtout de neutropénies chez les africains sous zidovudine, notamment en association avec le cotrimoxazole (129) (voir article Moh et al, Antivir Ther. 2005;10(5):615-24, en pages 23 à 32) ;

Article

Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire. Antivir Ther. 2005;10(5):615-24

Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, Gomis OB, Konga C, Inwoley A, Gabillard D, Bissagnene E, Salamon R, Anglaret X.

Antivir Ther. 2005;10(5):615-24

PubMed PMID: 16152755.

Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire

Raoul Moh¹, Christine Danel¹, Souleymane Sorho¹, Delphine Sauvageot¹, Amani Anzian², Albert Minga³, Olivier Ba Gomis⁴, Constance Kanga⁵, André Inwoley⁶, Delphine Gabillard⁷, Emmanuel Bissagnene⁸, Roger Salamon^{1,7} and Xavier Anglaret^{1,7*}

¹Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire

²Centre de Prise en Charge et de Formation (CEPREF), Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

³Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), Abidjan, Côte d'Ivoire

⁴CIRBA, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁵Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC), CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁶CeDReS Laboratory, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁷INSERM U.593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

⁸Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

*Corresponding author: Tel: +33 5 5757 1765; Fax: +33 5 5757 4528; E-mail: Xavier.Anglaret@ispedu-bordeaux2.fr

Objective: Neutropenia is the most frequent side effect of cotrimoxazole in sub-Saharan Africa. We estimated the incidence of haematological disorders during the first 6 months of a zidovudine-containing highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in sub-Saharan African adults receiving cotrimoxazole.

Methods: Prospective cohort study in Abidjan, with blood cell count measurement at baseline (HAART initiation), month 1, month 3 and month 6.

Results: A total of 498 adults [baseline: 80% currently on cotrimoxazole prophylaxis; median CD4 count 237/mm³ [interquartile range (IQR) 181;316]; median neutrophil count 1647/mm³ (IQR 1221;2256); median haemoglobin 113 g/l (IQR 102;122)] started zidovudine (AZT)/lamivudine/efavirenz. During follow-up, 118 patients had a grade 3–4 neutropenia [(56.3/100 person-years (PY)), 23 had a grade 3–4 anaemia (9.6/100 PY) and no cases of grade 3–4 thrombocytopenia. Of the 118 patients with grade 3–4 neutropenia, 86 (73%) had to stop cotrimoxazole because neutropenia persisted, and one (<1%) had to stop AZT because of persistent neutropenia after

cotrimoxazole was stopped (neutropenia-related HAART modification: 0.4/100 PY). Of the 23 patients with grade 3–4 anaemia, 11 had to stop AZT (anaemia-related HAART modification: 4.4/100 PY). In patients who stopped cotrimoxazole but not AZT, the median gain in neutrophils at 1 month was +540/mm³ (IQR +150;+896).

Conclusions: At baseline, most patients had a normal neutrophil count and 80% of them were already receiving cotrimoxazole. An unexpectedly high rate of grade 3–4 neutropenia occurred shortly after introduction of AZT. Almost all of the persistent severe neutropenia disappeared after cotrimoxazole was stopped. This suggests an accentuated drug interaction between the two drugs in these sub-Saharan African individuals. Grade 3–4 anaemia was much less frequent, but remained the first cause of AZT discontinuation.

These data were presented in part at the 15th International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 11–16 July 2004 (abstract WePeB5929).

Introduction

In 2000, WHO/UNAIDS experts recommended that cotrimoxazole prophylaxis should be part of the minimal package of care for HIV-infected patients in sub-Saharan Africa [1]. Neutropenia is the most frequent side effect of cotrimoxazole in sub-Saharan African HIV-infected adults [2] and has been hypothesized to be more frequent in patients receiving

cotrimoxazole in sub-Saharan African or American African adults than in Caucasian adults [2,3].

Zidovudine (AZT) is one of the first-line antiretroviral drugs recommended by WHO for treating HIV-infected adults in low resource countries [4]. Now that access to highly active antiretroviral therapy (HAART) is hopefully increasing, AZT will be increasingly

prescribed in settings with limited laboratory facilities compared with industrialized countries. AZT is a well-known cause of drug-induced haematotoxicity [5,6]. The incidence of haematological disorders in sub-Saharan African adults receiving cotrimoxazole in combination with AZT has never been reported.

We report here the incidence of neutropenia, anaemia and thrombopenia during the first 6 months of an AZT-containing HAART regimen in a cohort of HIV-infected adults receiving cotrimoxazole in Côte d'Ivoire.

Methods

Patients

In December 2002, a randomized trial (Trivacan ANRS 1269 trial) was launched in Abidjan, Côte d'Ivoire, with the objective of assessing two structured treatment interruption (STI) strategies of HAART compared with continuous HAART [7]. The trial was designed in two phases. Patients were included in the first phase ('pre-randomization phase') if they met the following criteria: age ≥ 18 years, naive of curative antiretroviral therapy, CD4⁺ cell count 150–350/mm³ and written informed consent. At baseline, all patients received a continuous standardized regimen of HAART. After at least 6 months in the pre-randomization phase, patients were randomized into one of the arms of the STI trial whenever they met the following criteria: CD4 count ≥ 350 /mm³, undetectable viral load and absence of current opportunistic infection. The protocol of the Trivacan trial was approved by the Ethics Committee of the Ivorian Ministry of Health and the institutional review board of the ANRS.

For the present study, only data from the pre-randomization phase were considered. Patients were included in the study if: i) they were included in the pre-randomization phase of the Trivacan trial prior to 1 August 2003 and ii) they were prescribed AZT/lamivudine (3TC)/efavirenz (EFV) at baseline. There were no exclusion criteria.

Baseline and follow-up

At baseline in the pre-randomization phase, a standardized questionnaire was used to record baseline medical and socio-economic characteristics. Patients were prescribed HAART and cotrimoxazole prophylaxis [1] and were asked to return to their study centre at day 7, at 1 month and every month thereafter. During these scheduled visits, standardized questionnaires were administered to record self-reported symptoms since the last visit, signs noticed by the physicians and self-reported adherence to treatment during the previous 4 days. Between these scheduled visits, patients had free access to the study clinics whenever they had a medical problem.

At baseline and at each of the monthly visits, subjects were given numbered boxes containing the quantity of pills for 35 days, that is, 35 pills of trimethoprim 160 mg-sulfamethoxazole 800 mg (national public health drug supplier), 70 pills of Duovir® (AZT 300 mg-3TC 150; Cipla Ltd, Mumbai, India) and 105 pills of Sustiva® 200 mg (EFV 200 mg; Merck Sharp & Dohme, Haarlem, Holland) before 1 May 2003, or 35 pills of Sustiva® 600 mg after this date. Patients were asked to return the previous box at each visit with all unused tablets and to exchange it for a new one.

Blood samples were collected at baseline, month 3 and month 6 to measure blood cell count (Coulter® MAXM; Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA), CD4 count (True Count® technique on FACScan®; Becton Dickinson, Erembodegen, Belgium), plasmatic HIV-1 RNA (real-time PCR on Taq Man technology Abi Prism 7000; Applied Biosystems, Rotkreuz, Switzerland; threshold of detection 300 copies/ml) [8], serum liver enzymes and serum creatinine. The serum HBs antigen was also looked for in the baseline sample only. An additional sample was collected at month 1 for blood cell count only. The creatinine clearance was estimated by the Cockcroft-Gault equation.

At each scheduled and unscheduled visit, signs and symptoms were managed following standardized algorithms. In cases of severe anaemia with haemoglobin under 65 g/l or with a rapid haemoglobin loss, both cotrimoxazole and AZT were stopped and AZT was replaced by stavudine. In cases of a neutrophil count under 750/mm³ without severe anaemia, the procedure was to stop cotrimoxazole and to measure the blood cell count at each further monthly visit; AZT was stopped if the neutrophil count persisted under 750/mm³ one month after cotrimoxazole was stopped. All care was free-of-charge.

Definitions

Grades of neutropenia were successively defined as at least one neutrophil count below: 1500/mm³ (severity grade ≥ 1), 1000/mm³ (grade ≥ 2), 750/mm³ (grade ≥ 3) or 500/mm³ (grade 4), respectively. For each of these four definitions, the date of the neutropenia was the date of the first blood cell count showing a neutrophil count below the corresponding threshold. Neutropenia was defined either as 'prevalent' if measured at baseline or 'incident' if occurring subsequent to the baseline measurement. Similar definitions were used for anaemia and thrombocytopenia, using the following thresholds: for anaemia, at least one haemoglobin level below 105 g/l (grade ≥ 1), <95 g/l (grade ≥ 2), <80 g/l (grade ≥ 3) and <65 g/l (grade 4). For thrombocytopenia, at least one platelet count below 100×10^3 /mm³ (grade ≥ 1), < 75×10^3 /mm³ (grade ≥ 2), < 50×10^3 /mm³ (grade ≥ 3) and < 20×10^3 /mm³ (grade 4).

Statistical analyses

Baseline was the date of enrollment in the pre-randomization phase. The date of study termination was the date of the month 6 visit. The incidence rate of a given disorder was defined as the number of patients with at least one follow-up value above the corresponding threshold per 100 person-years (PY) of at-risk follow-up. The follow-up period during which the patient was considered to be at risk for a given disorder began on the day of enrollment and continued to the date of study termination, death, default or the date of the first blood cell count showing a value below the corresponding threshold. The disorder-free survival probability was estimated using the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models for first events were used to study the association between a given incident disorder, baseline characteristics and compliance to HAART treatment during follow-up. All blood cell count results were taken into account in the analyses, including scheduled and unscheduled. For each analysis involving one of the haematological disorders as defined above, patients with 'prevalent disorder' were excluded.

Results

Patients and follow-up

As of 31 July 2003, 504 patients had started AZT/3TC/EFV. Six patients (1.2%) were excluded from the analyses because no blood cell count was available during follow-up. The main baseline and follow-up characteristics of the remaining 498 patients are shown in Table 1. At baseline, 397 patients declared that they were already taking cotrimoxazole. All but three of the remaining 101 patients started cotrimoxazole at baseline ($n=16$), at month 1 ($n=60$), month 2 ($n=18$), month 3 ($n=2$) and month 4 ($n=2$).

During follow-up, five patients died and six were lost to follow-up. The percentage of patients who declared that they had missed at least one intake of antiretroviral drugs during the previous 4 days was 11% at month 1, 14% at month 2, 11% at month 3, 10% at month 4, 11% at month 5 and 11% at month 6. At month 6, 412 patients (85%) had an undetectable HIV-1 RNA plasma viral load and the median CD4 count was $401/\text{mm}^3$ [interquartile range (IQR) $314\text{--}510/\text{mm}^3$].

Prevalent and incident haematological abnormalities

The 498 patients in the present study had a blood cell count available at baseline. Among the 397 patients who were already taking cotrimoxazole at baseline, 58% had a normal baseline neutrophil count, 30% had grade 1 neutropenia, 9% grade 2 neutropenia and 2% grade 3 neutropenia (vs 67%, 25%, 6% and 2% in the

Table 1. Baseline and follow-up characteristics

Baseline	
Male/female, n (%)	137/361 (28/72)
Age, years, median (IQR)	34 (29–41)
Currently on cotrimoxazole, n (%)	397 (80)
Time, months, from CMX initiation, median (IQR)	12.0 (3.1–36.0)
WHO clinical stage, n (%)	
1	134 (27)
2	189 (38)
3	141 (28)
4	34 (7)
CD4 count, mm^3 , median (IQR)	237 (181–316)
Viral load, $\log_{10}/\text{ml}$, median (IQR)	5.06 (4.49–5.54)
Neutrophil count, mm^3 , median (IQR)	1647 (1221–2256)
Haemoglobin level, g/l, median (IQR)	113 (102–122)
Platelet count, $\times 10^3/\text{mm}^3$, median (IQR)	243 (193–303)
Creatinine clearance, ml/min, median (IQR)	104 (87–121)
Positive serum HBs antigen, n (%)*	71 (14)
Follow-up	
Cumulative, person-months	3046
Per patient, months, median (IQR)	6.1 (6.1–6.2)
Status on study termination	
Dead	5 (1)
Alive	487 (97.8)
Lost to follow-up	6 (1.2)

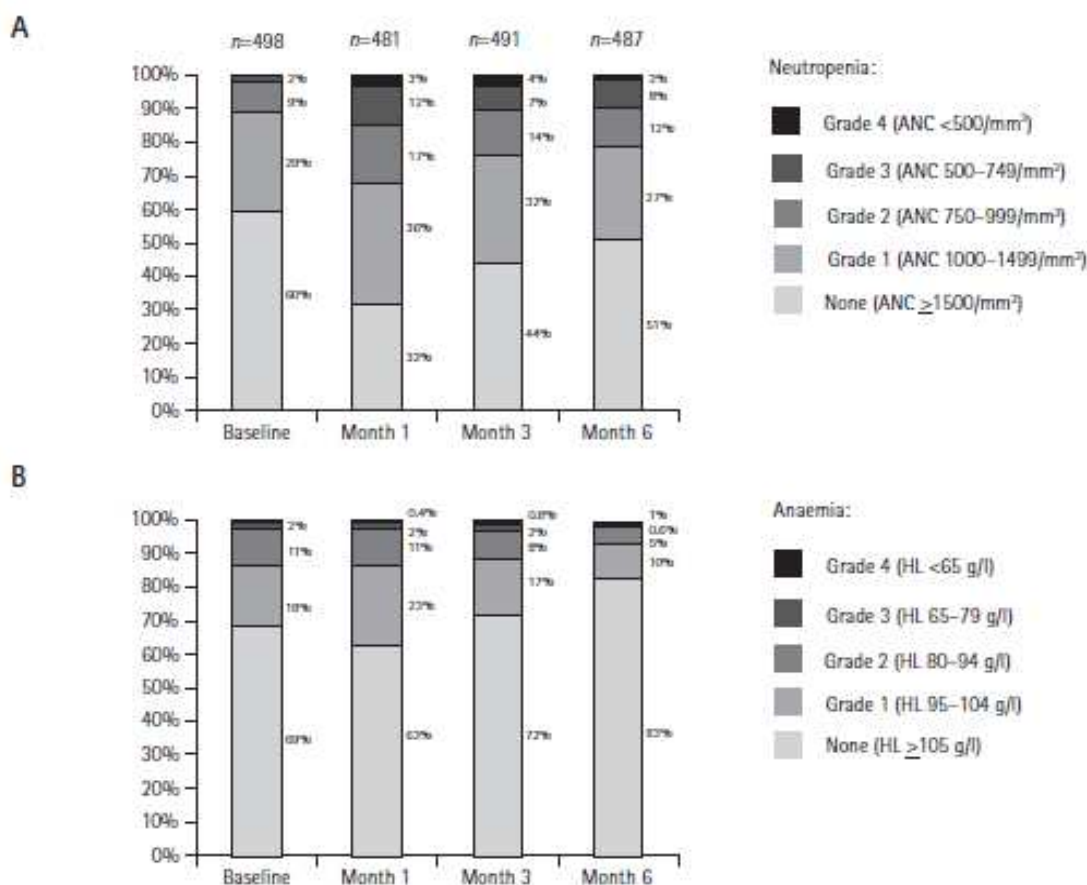
*Missing value; $n=4$; IQR, interquartile range; CMX, cotrimoxazole.

101 patients who had not started cotrimoxazole before baseline, respectively; $P=0.55$). During follow-up, 1786 blood cell counts were available, including 481 (97% of patients) at month 1, 491 (99%) at month 3, 487 (98%) at month 6 and 327 (in 191 patients, that is, 38% of patients) at any other time (unscheduled measurements).

Figure 1 shows the number of patients in each category for absolute neutrophil count and haemoglobin level at the baseline, month 1, month 3 and month 6 scheduled measurements. The percentage of patients with grade 3–4 neutropenia was 2% at baseline, 15% at month 1, 11% at month 3 and 10% at month 6; the percentage of patients with grade 3–4 anaemia was 2% at baseline, 2.4% at month 1, 2.8% at month 3 and 1.6% at month 6.

Table 2 shows the lowest values of absolute neutrophil count and haemoglobin level that were recorded during follow-up, by categories of baseline neutrophil count and baseline haemoglobin. The percentage of patients with a neutrophil count $<750/\text{mm}^3$ at least once during follow-up was 26% overall, 17% in patients with baseline neutrophils $\geq 1500/\text{mm}^3$, 33% in patients with baseline neutrophils at $1000\text{--}1499/\text{mm}^3$ and 46% in patients with baseline neutrophils at $750\text{--}999/\text{mm}^3$. Similarly, 5% of patients had haemoglobin <80 g/l at least once during the

Figure 1. (A) Absolute neutrophil count and (B) haemoglobin level at baseline, month 1, month 3 and month 6



%, percentage of patients; ANC, absolute neutrophil count; Hb, haemoglobin level.

overall follow-up. This percentage was 2% in patients with baseline haemoglobin ≥ 105 g/l, 2% in patients with baseline haemoglobin at 95–104 g/l and 23% in patients with baseline haemoglobin at 80–95 g/l.

Finally, Table 3 shows the incidence of neutropenia, anaemia and thrombocytopenia for each of the four thresholds defining the corresponding haematological disorder. As seen in this table, the incidence of grade 3–4 neutropenia was 56.3/100 PY (95%CI 46.2–66.5), and the incidence of grade 3–4 anaemia was 9.6/100 PY (95%CI 5.7–13.5). Of the 118 incident grade 3–4 neutropenia, only 11 were associated with a concomitant grade 3 ($n=7$) or grade 4 ($n=4$) anaemia.

Renal and liver function

The percentage of patients with creatinine clearance below 50 ml/min was 3% at baseline and 1% at month 6. The median difference in creatinine clearance between month 6 and baseline was +4.9 ml/min (IQR

–10;+16.8). At baseline, 21% of patients had a transaminase value over 1.25 the upper limit of normal (ULN), including 17% with 1.25 ULN < transaminases ≤ 2.5 ULN, 3% with 2.5 ULN < transaminases ≤ 5 ULN and 1% with >5 ULN. Of the 487 patients who attended the month 6 visit, 6.6% had a transaminase value over 1.25 ULN, including 5.8% with 1.25 ULN < transaminases ≤ 2.5 ULN, 0.4% with 2.5 ULN < transaminases ≤ 5 ULN and 0.4% with transaminases >5 ULN.

Factors associated with incident anaemia and neutropenia

In the multivariate analysis, the baseline age, viral load, CD4 count, transaminases, creatinine clearance, past history of cotrimoxazole prophylaxis, WHO clinical stage, platelet count, body mass index and the adherence to treatment during follow-up were not associated with the risk of incident grade 3–4 neutropenia or grade 3–4 anaemia.

Table 2. Lowest neutrophil count and haemoglobin level during follow-up, by baseline values of neutrophil count and haemoglobin

Baseline absolute neutrophil count	Total n (%)	Lowest absolute neutrophil count during follow-up				
		≥1500	1000–1499	750–999	500–749	<500
≥1500/mm ³ , n (%)	297 (100)	74 (25)	121 (41)	53 (18)	38 (13)	11 (4)
1000–1499/mm ³ , n (%)	146 (100)	7 (5)	42 (29)	49 (34)	34 (23)	14 (10)
750–999/mm ³ , n (%)	45 (100)	4 (9)	9 (20)	11 (24)	11 (24)	10 (22)
500–749/mm ³ , n (%)	9 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	5 (56)	2 (22)
<500/mm ³ , n (%)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Overall, n (%)	498 (100)	85 (17)	172 (35)	115 (23)	88 (18)	38 (8)

Baseline haemoglobin	Total n (%)	Lowest haemoglobin during follow-up				
		≥105	95–104	80–94	65–79	<65
≥105 g/l, n (%)	345 (100)	255 (74)	61 (18)	20 (6)	4 (1)	5 (1)
95–104 g/l, n (%)	89 (100)	24 (27)	40 (45)	23 (26)	0 (0)	2 (2)
80–94 g/l, n (%)	54 (100)	6 (11)	18 (33)	18 (33)	10 (19)	2 (4)
65–79 g/l, n (%)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (60)	3 (30)	1 (10)
Overall, n (%)	498 (100)	285 (57)	119 (24)	67 (13%)	17 (3%)	10 (2%)

Table 3. Incidence rate of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia

Definitions	n	TAR	n*	Rate (95% CI)
Neutropenia				
Grade 1–2–3–4 (ANC <1500/mm ³)	297	68	222	319.6 (277.6–361.6)
Grade 2–3–4 (ANC <1000/mm ³)	443	157	199	126.4 (108.9–144.0)
Grade 3–4 (ANC <750/mm ³)	488	209	118	56.3 (46.2–66.5)
Grade 4 (ANC <500/mm ³)	497	239	37	15.5 (10.5–20.5)
Anaemia				
Grade 1–2–3–4 (HL <105 g/l)	345	142	90	63.4 (50.3–76.5)
Grade 2–3–4 (HL <95 g/l)	434	201	54	26.8 (19.7–34.0)
Grade 3–4 (HL <80 g/l)	488	240	23	9.6 (5.7–13.5)
Grade 4 (HL <65 g/l)	498	249	10	4.0 (1.5–6.5)
Thrombocytopenia				
Grade 1–2–3–4 (PC <100 000/mm ³)	486	243	11	4.54 (1.9–7.2)
Grade 2–3–4 (PC <75 000/mm ³)	494	249	2	0.8 (0–1.9)
Grade 3–4 (PC <50 000/mm ³)	495	250	0	–
Grade 4 (PC <20 000/mm ³)	495	250	0	–

Rate = incidence rate of the given haematological disorder per 100 PY of follow-up, n, number of patients included in the analyses (with no prevalent haematological disorder, that is, with baseline value of ANC, HL or PC over the corresponding threshold); n*, number of patients with at least one value below the corresponding threshold during follow-up; ANC, absolute neutrophil count; HL, haemoglobin level; PC, platelet count; PY, person-years; TAR, time at risk.

The risk of grade 3–4 neutropenia was significantly lower in men [hazard ratio (HR) 0.61, 95% CI 0.39–0.97, $P=0.04$], higher in patients with positive serum HBs antigen at baseline (HR 1.58, 95% CI 1.00–2.52, $P=0.05$) and higher in patients with a low baseline neutrophil count. Compared with patients with a baseline neutrophil count $\geq 1500/\text{mm}^3$, those with baseline neutrophils at $750\text{--}999/\text{mm}^3$ and

$1000\text{--}1499/\text{mm}^3$ had an HR of grade 3–4 neutropenia of 3.24 (95% CI 1.94–5.42, $P<0.001$) and 2.31 (95% CI 1.55–3.44, $P<0.001$), respectively.

The only factor associated with the risk of grade 3–4 anaemia was low baseline haemoglobin. Compared with patients with baseline haemoglobin ≥ 105 g/l, those with baseline haemoglobin at $80\text{--}94$ g/l and $95\text{--}104$ g/l had an HR of grade 3–4 anaemia of 8.61

(95% CI 3.60–20.62, $P < 0.001$) and 0.74 (95% CI 0.16–3.45, $P = 0.69$), respectively.

Drug interruptions

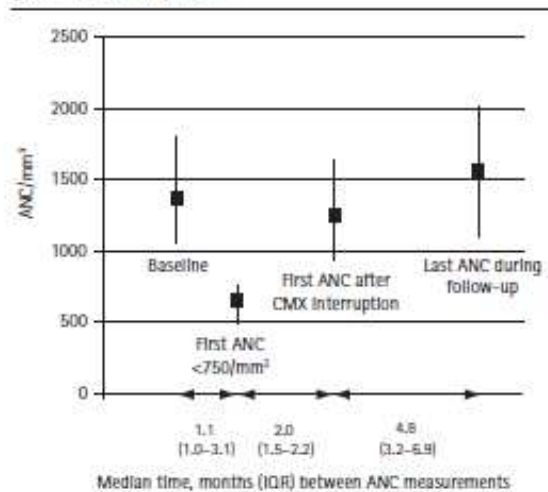
The 118 patients with incident grade 3–4 neutropenia were all receiving cotrimoxazole when the neutropenia was detected. Of these patients, 32 (27%) did not stop cotrimoxazole as the further absolute neutrophil counts were all $\geq 750/\text{mm}^3$, but the remaining 86 (73%) stopped cotrimoxazole because of persistent severe neutropenia. Figure 2 shows, for these 86 patients, the median value and IQR of the absolute neutrophil count at the following times: baseline, lowest value before cotrimoxazole was stopped, first measurement after cotrimoxazole was stopped and last available measurement at the time of study termination. The median time between the lowest value of neutrophil count and cotrimoxazole interruption was 1.0 month (IQR 0.2–1.0). The median time between cotrimoxazole interruption and the first further neutrophil measurement was 1.0 month (IQR 0.9–1.5). The median increase in neutrophils between the lowest neutrophil count and the first measurement after cotrimoxazole was stopped was $+540/\text{mm}^3$ (IQR $+150$; $+896/\text{mm}^3$).

During follow-up, there were 15 modifications of the initial HAART regimen, an overall incidence of 6.0/100 PY. AZT was replaced by stavudine in one patient with persistent isolated grade 4 neutropenia after cotrimoxazole was stopped (incidence of neutropenia-related modification of HAART regimen: 0.4/100 PY, 95% CI 0.0–2.2) and in 11 patients with grade 3–4 anaemia (incidence of anaemia-related modification of HAART regimen: 4.4/100 PY, 95% CI 2.2–7.9). Of these 11 patients, five had concomitant grade 3–4 neutropenia. The other reasons for HAART regimen modification were renal insufficiency ($n=1$), neurological disorders ($n=1$) and pregnancy ($n=1$) (incidence of non-haematological motivated modification of HAART regimen: 1.2/100 PY, 95% CI 0.25–3.51).

Severe morbidity

During follow-up, there were 77 serious events, including 37 WHO stage 2, 3 or 4 classifying events (12 tuberculosis, 11 bacterial events, nine episodes of malaria, three unexplained weight loss, one oesophageal candidiasis and one chronic genital herpes) and 40 non-classifying events leading to at least 1 day in hospital (15 unexplained acute fever, 12 unexplained acute diarrhoea, seven vomiting, three cardiac insufficiency, two EFV-related neurological intolerance and one pneumothorax). The 11 bacterial events were three pneumonia, three sinusitis, two enteritis, one salpingitis, one liver abscess and one isolated bacteraemia. Four of these 11 bacterial events were with bacteraemia (two pneumonia with *Streptococcus*

Figure 2. Evolution of the absolute neutrophil count in the 86 patients who stopped cotrimoxazole because of persistent grade 3–4 neutropenia



ANC, absolute neutrophil count; CMX, cotrimoxazole; IQR, interquartile range.

pneumoniae, one isolated bacteraemia with *non-typhi Salmonella* and one salpingitis with *Staphylococcus aureus*); a bacteria was also isolated from samples other than blood in three other bacterial events (two enteritis with *Shigella* sp. and one enteritis with *non-typhi Salmonella*).

Only 13 of these 77 serious events were within the 2 months before ($n=8$) or within the 2 months after ($n=5$) a grade 3 or 4 neutropenia. The eight events preceding a grade 3–4 neutropenia were three acute unexplained fever, two acute unexplained diarrhoea, one episode of malaria, one bacterial sinusitis and one pneumonia. The five events following a grade 3–4 neutropenia were two acute unexplained diarrhoea, one malaria, one sinusitis and one acute unexplained fever. None of these events led to death.

Discussion

We followed 498 HAART-naïve HIV-infected adults who started AZT/3TC/EFV in combination with cotrimoxazole in Abidjan, Côte d'Ivoire. During the first 6 months of HAART, we observed an unexpectedly high incidence of 56/100 PY of grade 3–4 neutropenia. Whereas approximately three quarters of patients with grade 3–4 neutropenia had to stop cotrimoxazole, only one of them had to stop AZT. Finally, severe anaemia accounted for a rate of 4.4/100 PY of AZT discontinuation, and remained the first cause of HAART regimen modification.

To our knowledge, this is the first description of the evolution of the blood cell count in a large cohort of

adults receiving AZT in combination with cotrimoxazole in sub-Saharan Africa. Most studies which have previously reported clinical outcomes in patients receiving HAART in sub-Saharan Africa were in patients receiving non-AZT-containing HAART regimens [9,10], in patients receiving multiple HAART regimens giving no detail on tolerance by regimen [11–13] or in patients receiving HAART with no data on regimens and/or tolerance [14–18]. In one report from a large South African cohort of 285 patients receiving AZT/3TC in combination with either EFV (60%) nevirapine (38%), or indinavir (4%), the cumulative percentage of AZT discontinuation was 4.7% at 24 months and AZT was the second most frequent drug, after nevirapine, that had to be discontinued for intolerance [19]. In this study, patients were not receiving cotrimoxazole. Finally, most data on cotrimoxazole tolerance in sub-Saharan African HIV-infected patients were reported before the HAART era. In all studies that compared cotrimoxazole prophylaxis with a placebo or with the absence of treatment in Africa, the short-term incidences of grade 3–4 neutropenia and anaemia were not statistically different between patients receiving cotrimoxazole and those not receiving it [20–23]. In only one of these trials were mild events also reported, showing a significantly higher short-term rate of grade 1–2 neutropenia in patients receiving cotrimoxazole, but no difference in terms of grade 1–2 anaemia [20].

In industrialized countries, both AZT and cotrimoxazole cytotoxicity have long been well described. AZT inhibits beta-globin gene expression and has bone marrow cytotoxicity [24,25]. A non-dose-dependent sudden decrease in haemoglobin can occur shortly after initiation of therapy, while a red blood cell count and granulocyte count decrease can develop in a dose-dependent fashion [26]. Trimethoprim inhibits the dihydrofolate reductase, leading to dose-dependent neutropenia and anaemia [27,28]. In HIV practice, clinically significant severe anaemia is most frequent with AZT [29], whereas severe neutropenia is most frequent with cotrimoxazole [29]. It is a well-known fact that the combination of these drugs leads to a more frequent cytotoxicity than when they are used separately [30].

Although it is difficult to compare the rates of haematological disorders that we observed in our study with those previously reported in the literature in different settings, different populations and through studies of different designs, our figure of grade 3–4 anaemia was in the range of what has been reported in HIV-infected patients receiving AZT and cotrimoxazole in industrialized countries, while our incidence of grade 3–4 neutropenia was generally greater than what has been previously reported [3,5,29,31,32]. There

may be various explanations for this. Firstly, a lower neutrophil count in individuals with African ancestry has long been described under the description 'ethnic neutropenia', as the consequence of a reduced number of bone marrow progenitor cells in comparison with the numbers present in Caucasians [33,34]. This might contribute to accentuation of the bone marrow toxicity of neutropenia-inducing drugs in HIV-infected sub-Saharan African patients. The fact is that neutropenia has been described as being more frequent in African American patients receiving HAART [31], whereas the frequency of AZT anaemia has not been found to be statistically different between Caucasian and African American patients [35]. Secondly, one can imagine that other mechanisms might accentuate the pharmacokinetic drug interaction between cotrimoxazole and AZT. At baseline, most of our patients had a normal neutrophil count or mild grade 1 neutropenia, although 80% of them were already receiving cotrimoxazole for a median of 12 months. Severe neutropenia occurred shortly after AZT was introduced, and resolved shortly after cotrimoxazole was stopped. It is known that trimethoprim decreases the renal excretion of AZT [36], but that this kinetic drug interaction has no clinical importance as long as hepatic glucuronidation is not impaired by liver disease or inhibited by other drugs [36]. In our study, the risk of neutropenia was higher in patients with positive serum HBs antigen at baseline, and chronic hepatitis may have contributed to glucuronidation impairment. Another hypothesis would be that the glucuronidation of AZT could be lower in individuals with African ancestry than in Caucasian individuals, as previously shown with other drugs [37].

During our study, the other non-antiretroviral drugs that have been the most frequently associated with myelosuppression in HIV-infected patients (for example, ganciclovir, dapsone, pyrimethamine, sulfadiazine, fluconazole or antineoplastic chemotherapy) [6,24,29,38] were rarely used. The two antiretroviral drugs that were used in combination with AZT are not likely to be a cause of most of the disorders that we observed. To our knowledge, no direct haematotoxicity of EFV has ever been described. 3TC has been implicated in rare pure red cell aplasia [39] and in neutropenia at very high concentrations [40]. Cotrimoxazole increases the area under the concentration–time curve of 3TC as a consequence of impairing the renal clearance of the drug [41]. However, this interaction is unlikely to result in a 3TC concentration-related toxicity at the usual doses [41].

Our study has several limitations. First, cotrimoxazole may induce haemolysis in G6PD-deficient HIV-infected patients [42]. The prevalence of G6PD deficiency is unknown in our population. Secondly,

myelodysplasia associated with immunosuppression renders HIV individuals more susceptible to myelosuppressive therapies [25,43]. In our study, which took place in the pre-randomization phase of a STI trial, we did not include patients with advanced immunosuppression because one of the major criteria for being randomized in the trial was a CD4 count $>350/\text{mm}^3$ within the 18 months following HAART initiation; patients with very low CD4 count at baseline in the pre-randomization phase were not likely to reach this criteria. This is why, in our population, two thirds of patients had a baseline CD4 count over $200/\text{mm}^3$. This may explain why we did not find any association between a low CD4 count and a higher risk of drug-related haematotoxicity, as described elsewhere [6,29]. In sub-Saharan Africa, most patients actually start HAART at a lower CD4 count than the patients who participated in our trial [9–18]. Thus, our study may underestimate the true rate of haematological disorders in the population of African adults who actually start AZT in combination with cotrimoxazole. Thirdly, we did not measure the drug concentrations in the pills nor in the serum of patients.

The aim of this study was to describe the frequency of haematological disorders in patients who were prescribed both drugs. It was not to study the association between neutropenia and the frequency of infectious episodes in these patients, nor to assess the procedures for stopping cotrimoxazole and AZT at the onset of haematological toxicity. We can only make the following comments in this respect: firstly, almost one quarter of episodes of severe neutropenia resolved spontaneously as previously described in other studies [6]. In our team, we therefore continue to stop cotrimoxazole only when a grade 3–4 neutropenia is seen on at least two measurements. Secondly, the risk of infectious episodes has been shown to be lower in HIV-infected patients with drug-induced neutropenia than in neutropenic patients with haemobiological malignancies [6,38]. In the 1980s, when patients were receiving high dosages of AZT with consecutive frequent neutropenia, AZT was recommended as long as the neutrophil count remained over $500/\text{mm}^3$ [44]. Our study shows that severe neutropenia will rarely motivate AZT discontinuation in HIV-infected sub-Saharan African patients, as long as cotrimoxazole is interrupted in patients with a repeated neutrophil count $<750/\text{mm}^3$. In our opinion, it would be well worth exploring whether cotrimoxazole could be safely continued in sub-Saharan African adults receiving AZT with a repeated neutrophil count at $500\text{--}750/\text{mm}^3$.

Finally, in our study, anaemia remained the first cause of AZT discontinuation, but our rate of anaemia-motivated discontinuation of AZT was comparable with what has been reported in industrialized

countries. Furthermore, our AZT-containing HAART regimen was associated with a recovery of most baseline anaemia, as shown by the distribution of the haemoglobin level at 6 months and as previously described in the literature [45].

In conclusion, cotrimoxazole and AZT are two important first-line HIV drugs with potential haematotoxic effects. Our data suggest that in patients receiving both drugs, severe neutropenia may be more frequent in sub-Saharan Africa than in industrialized countries. Administering both drugs to individuals similar to those who participated in our study requires close monitoring of the absolute neutrophil count and the discontinuation of cotrimoxazole in cases of severe neutropenia.

Support

This study was supported by the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) and the Ivoirian Ministry of Public Health within the collaborative Programme PAC-CI.

References

- UNAIDS/WHO. *Provisional WHO/UNAIDS Secretariat Recommendations on the Use of Cotrimoxazole Prophylaxis in Adults and Children Living with HIV/AIDS in Africa*. 2000. http://www.unaids.org/html/pub/publications/irc-pub04/recommendation_en.pdf/recommendation_en.pdf_1.jpg
- Huët C, Anglaret X, Touré S, Combe P, Gourvellec G, Koffi J, N'Dri-Yoman T, Dabis F & Salamon R. Incidence and risk factors of neutropenia in HIV-1 infected patients under cotrimoxazole prophylaxis. *13th International AIDS Conference*. 9–14 July 2000, Durban, South Africa. Abstract TuPeC3393.
- Moore RD, Fortgang I, Keruly J & Chaisson RE. Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus disease. *American Journal of Medicine* 1996; 101:34–40.
- WHO. *Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach; 2003 revision*. http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf
- Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J & Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clinical Therapeutics* 2004; 26:92–97.
- Moore DA, Benepal T, Portsmouth S, Gill J & Gazzard BG. Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus disease: a prospective study. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:469–475.
- Danel C, Moh R, Sorho S, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Kanga C, Eholié S, Sauvageot D, Gabillard D, Rouet F, Bissagnere E, Anglaret X & Salamon R. Progress report on a structured treatment interruption trial: Trivacan ANRS 1269 trial, Abidjan, Côte d'Ivoire. *15th International AIDS Conference*. 11–16 July 2004, Bangkok, Thailand. Abstract WeOrB1284.
- Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, Danel C, Anglaret X, Leroy V, Msellati P, Dabis F & Rouzioux C for the ANRS Côte d'Ivoire PAC-CI Program. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1

- infection in a West African resource-limited setting. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; 43:2709-2717.
9. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, Kane CT, Delaporte E, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Peytavin G, Dalban C, Girard PM & Ndoye I. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003; 17:1017-1022.
 10. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoue N, Bourgeois A, Calmy A, Lactuock B, Nzeussu V, Mougnotou R, Peytavin G, Liegeois F, Nerrienet E, Tardy M, Peeters M, Andrieux-Meyer I, Zekeng L, Kazatchkine M, Mpoudi-Ekong E & Delaporte E. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 2004; 364:29-34.
 11. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Toure S, Danel C, Diakite N, Daudie A, Inwoley A, Maurice C, Tonwe-Gold B, Rouet F, N'Dri-Yoman T & Salamon R. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antiviral Therapy* 2003; 8:385-393.
 12. Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye N, Touré M, Sow P, Faye M, Gueye M, Lanièce I, Touré Kane C, Liégeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I & Delaporte E. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002; 16:1363-1370.
 13. Jack C, Lalloo U, Karim QA, Karim SA, El-Sadr W, Cassol S & Friedland G. A pilot study of once-daily antiretroviral therapy integrated with tuberculosis directly observed therapy in a resource-limited setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004; 36:929-934.
 14. Weidle P, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, Hanson D, Ochola D, Mugenyi P, Mermin J, Sam B & Lackritz E. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 2002; 360:34-40.
 15. Badri M, Wilson D & Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:2059-2064.
 16. Livesley N & Morris C. Antiretroviral therapy in a primary care clinic in rural South Africa. *AIDS* 2003; 17:2005-2006.
 17. Badri M, Bekker LG, Orrell C, Pitt J, Cilliers F & Wood R. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS* 2004; 18:1159-1168.
 18. Orrell C, Bangsberg DR, Badri M & Wood R. Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2003; 17:1369-1375.
 19. Coetzee D, Hildebrand K, Boule A, Maartens G, Louis F, Labatula V, Reuter H, Ntwana N & Goemaere E. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004; 18:887-895.
 20. Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, Manlan K, N'Dri-Yoman T & Salamon R. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 1999; 353:1463-1468.
 21. Wiktor SZ, Sassen-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, Djomand G, Ackah A, Domoua K, Kadio A, Yapi A, Combe P, Tossou O, Roels TH, Lackritz EM, Coulibaly D, De Cock KM, Coulibaly IM & Greenberg AE. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1469-1475.
 22. Mermin J, Lule J, Ekwaru JP, Malamba S, Downing R, Ransom R, Kahariza F, Culver D, Kizito F, Bunnell R, Kigozi A, Nakanjako D, Wafula W & Quick R. 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.
 23. Maynard M, Lievre L, Sow P, Kony S, Gueye N, Bassene E, Metro A, Ndoye I, Ba D, Coulaud J & Costagliola D. Primary prevention with cotrimoxazole for HIV-1-infected adults: results of the pilot study in Dakar, Senegal. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 26:130-136.
 24. Moyle G. Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity. *AIDS Reviews* 2002; 4:13-20.
 25. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D & Hirsch MS. The toxicity of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *New England Journal of Medicine* 1987; 317:192-197.
 26. Gelmon K, Montaner JS, Fanning M, Smith JR, Falutz J, Tsoukas C, Gill J, Wells G, O'Shaughnessy M, Wainberg M & Reudy J. Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the Multicenter Canadian Zidovudine Trial. *AIDS* 1989; 3:555-561.
 27. Rubin RH & Swartz MN. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *New England Journal of Medicine* 1980; 303:426-432.
 28. Hughes WT, LaFon SW, Scott JD & Masur H. Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171:1295-1301.
 29. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL & Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998; 91:301-308.
 30. Freund YR, Dousman L, MacGregor JT & Mohagheghpour N. Oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole and zidovudine suppresses murine accessory cell-dependent immune responses. *Toxicological Sciences* 2000; 55:335-342.
 31. Reiser RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM & Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 34:379-386.
 32. Spruance SL, Pavia AT, Peterson D, Berry A, Pollard R, Patterson TF, Frank I, Remick SC, Thompson M, MacArthur RD, Morey GE, Ramirez-Ronda CH, Bernstein BM, Sweet DE, Crane L, Peterson EA, Pachucki CT, Green SL, Brand J, Rios A, Dunkle LM, Cross A, Brown MJ, Ingraham P, Gugliotti R, Schindzielorz AH & Smadone L. Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine. A randomized, double-blind clinical trial. The Bristol-Myers Squibb A1454-010 Study Group. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120:360-368.
 33. Shaper AG & Lewis P. Genetic neutropenia in people of African origin. *Lancet* 1971; 2:1021-1023.
 34. Rezvani K, Flanagan AM, Sarma U, Constantinovici N & Bain BJ. Investigation of ethnic neutropenia by assessment of bone marrow colony-forming cells. *Acta Haematologica* 2001; 105:32-37.
 35. Jacobson MA, Gundacker H, Hughes M, Fischl M & Volberding P. Zidovudine side effects as reported by black, Hispanic, and white/non-Hispanic patients with early HIV disease: combined analysis of two multicenter placebo-controlled trials. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 1996; 11:45-52.
 36. Chattron JAM, Chave JP, Steinhilber F, Roch-Ramel F, Glauser M & Biollaz J. Trimethoprim, alone or in combination with sulphamethoxazole, decreases the renal excretion of zidovudine and its glucuronide. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 34:551-554.

37. Benowitz NL, Perez-Stable EJ, Fong I, Modin G, Herrera B & Jacob P 3rd. Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 1999; 291:1196–1203.
38. Meynard JL, Guiguet M, Arsac S, Frottier J & Meyohas MC. Frequency and risk factors of infectious complications in neutropenic patients infected with HIV. *AIDS* 1997; 11:995–998.
39. Majluf-Cruz A, Luna-Castanos G, Trevino-Perez S, Santocoy M & Nieto-Cisneros L. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. *American Journal of Hematology* 2000; 65:189–191.
40. Pluda J, Cooley T, Montaner J, Shay L, Reinhalter N, Warthan S, Ruedy J, Hirst H, Vicary C, Quinn J, Yuen GJ, Wainber MA, Rubin M & Yarchoan R. A phase III study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171:1438–1447.
41. Moore KH, Yuen GJ, Raasch RH, Eron JJ, Martin D, Mydlow PK & Hussey EK. Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1996; 59:550–558.
42. Reinke CM, Thomas JK & Graves AH. Apparent hemolysis in an AIDS patient receiving trimethoprim/sulfamethoxazole: case report and literature review. *Journal of Pharmacy Technology* 1996; 11:256–362; quiz 93–95.
43. Zon LI, Arkin C & Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *British Journal of Haematology* 1987; 66:251–256.
44. Shaunak S & Bartlett JA. Zidovudine-induced neutropenia: are we too cautious? *Lancet* 1989; 2:91–92.
45. Moore RD & Forney D. Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 29:54–57.

Received 6 March 2005, accepted 5 June 2005

1.2.3.1.3 Observance, adhésion, rétention dans les soins

Le traitement ARV étant au très long cours, avec des contraintes horaires et des prises quotidiennes voir pluriquotidiennes, les autres défis qui le concernent, et qui ne sont pas propres aux pays à ressources faibles ou intermédiaires, sont l'observance au traitement, l'adhésion aux soins, et la rétention dans les soins (130).

L'observance se définit comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales (131). Dans le cadre de maladies chroniques telle que le diabète, l'hypertension artérielle et le VIH/SIDA, elle est à intégrer dans la vie quotidienne. Concernant les ARV, le niveau d'observance nécessaire pour une efficacité antirétrovirale durable doit être le plus proche possible de 100%, en raison du risque de résistance et de la cascade d'échec qu'elle entraîne (132). Il s'agit donc d'un traitement particulièrement exigeant.

L'adhésion, quant à elle correspond à l'ensemble des conditions (motivation, acceptation, information) qui permettent l'observance et nécessite la mobilisation du patient. Elle est jugée par l'adéquation des perceptions du patient aux perceptions du médecin concernant le traitement. En d'autres termes, il s'agit de l'appropriation par le patient du discours du médecin (131).

Les outils disponibles (131, 132) pour suivre et renforcer l'adhésion et l'observance sont :

- Les entretiens avec le patient, et l'éducation thérapeutique ;
- Les documents de suivi, dossier ou carnet de santé ;
- L'autoquestionnaire ;
- L'encadrement du traitement par une supervision des prises, soit par l'entourage soit par les équipes de soins ; cette supervision est appelée DOT (*Directly Observed Therapy*) en anglais ;
- Le pilulier électronique.

L'observance et l'adhésion sont difficiles à évaluer. En l'absence de gold standard, les principaux outils et indicateurs sont (97, 131-134):

- Le rappel des prises récentes (notamment des 4 derniers jours);
- Le taux de renouvellement des ordonnances, et le ratio de mise à disposition des médicaments;
- Les dosages des médicaments et des marqueurs biologiques;
- Les données d'utilisation du pilulier électronique.

Les données concernant l'observance aux ARV en Afrique sub-Saharienne, et la spécificité de l'observance en Afrique sub-Saharienne par rapport à des pays industrialisés comme la France, peuvent être résumées de la façon suivante :

- L'observance est un souci partout dans le monde. Les indicateurs recueillis montrent que les personnes infectées par le VIH peuvent avoir des niveaux de compréhension du traitement et d'observance tout à fait comparables en Afrique à ceux observés ailleurs (134, 135). Les niveaux de prises de médicaments $\geq 95\%$ reportés dans la littérature concernant l'Afrique sub-Saharienne varient ainsi entre 68% et 99% (97, 134). Contrairement à certaines idées reçues, l'analphabétisme ou l'illettrisme ne semblent pas être des obstacles à l'observance. Dans une étude réalisée en Côte d'Ivoire, les patients les moins observants étaient ceux qui avaient un niveau d'instruction élevé (136) ;

- Le principal facteur associé à une mauvaise observance en Afrique est financier, et il a été prouvé de façon répétée et concordante que la non-gratuité des traitements était associée à une faible rétention dans les soins (136-138).

- Les conditions culturelles, d'organisation du système de soins, ou de ressources sont à prendre en considération pour expliquer les problèmes d'observance ou de rétention dans les soins (100, 139-143), même si certains de ces facteurs liés à la bonne ou à la mauvaise observance se recoupent entre l'Afrique et les pays industrialisés européens. On pourrait ainsi repérer comme facteurs de mauvaise observance spécifiques au contexte : les ruptures de stock d'ARV à la pharmacie, l'influence parfois négative de l'entourage (parenté, guérisseurs, tradipraticiens, pasteurs...), les prises de médicaments non prescrits par le médecin, le partage des médicaments avec d'autres, ou le stigma (133, 136, 138). Par ailleurs, en Afrique, l'approche d'une maladie dont on ne guérit pas n'est pas la même qu'en Europe, avec une tendance à toujours chercher une cause extérieure au mal dont on souffre (131). Inversement, d'autres facteurs associés à l'observance pourraient être considérés comme non spécifiques au contexte africain ou plus universels tels que la perception des effets secondaires, le nombre de comprimés à prendre, les déplacements ou les voyages, l'aggravation de l'état clinique, les erreurs de dose ou d'horaire de prise, l'absence d'implication de l'entourage, la précarité, l'alcoolisme (103, 133, 134, 136-138, 144-146), et la durée de traitement, en particulier lors de l'amélioration de l'état clinique (136).

Les facteurs liés à une bonne observance sont donc la perception optimiste du traitement par le patient, l'implication de la cellule familiale, la régularité des consultations, la gratuité des ARV, une bonne préparation avant l'initiation du traitement, la facilité de prise du régime prescrit (131, 147) et, comme retrouvé en France, une bonne relation médecin-soigné (148). Il est démontré que différentes mesures concomitantes associant notamment le conseil, un programme d'éducation thérapeutique, des visites communautaires à domicile et la supervision des activités par un membre communautaire, le soutien alimentaire et l'usage des SMS ont un impact positif sur le taux de rétention dans les soins (149-151).

1.2.3.1.4 Résistance

La mauvaise observance est une des causes conduisant à la sélection de résistances. Il est logique de penser que les conséquences de l'inobservance pourraient être plus dramatiques en Afrique, devant la limitation des choix des ARV et la difficulté d'accès au monitoring virologique du traitement ARV (152). Certains auteurs ont ainsi agité, si on n'y prenait garde, le risque « d'anarchie et de chaos » pour préconiser la mise en place d'un « cadre structuré » de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (153). Si quelques études, réalisées au milieu des années 2000 sur de petits échantillons, ont d'abord rapporté des taux inquiétants de résistances primaires (témoignant de souches résistantes sélectionnées par les traitements), puis transmises ou secondaires (154-156), les données récentes et de plus en plus nombreuses sont cependant rassurantes (157, 158). Elles suggèrent que si le phénomène des résistances aux ARV existe en Afrique, il n'est pas plus préoccupant qu'ailleurs. Un article récent de Barth et collaborateurs. (108) résume bien ce qu'on peut en retenir à ce jour. Il s'agit d'une revue de la littérature incluant plus de 63 000 patients en traitement ARV de première ligne, dont 13 000 avaient des résultats de charge virale disponibles dans 89 études réalisées dans 18 pays. Les principaux résultats étaient:

- Définie comme un rebond de plus de 1000 copies/ml, la médiane d'échec (toute durée de traitement confondue) était de 15% ; sur deux mesures consécutives de la charge virale à plus de 5000 ou 10000 copies/ml, la médiane d'échec était de 10% ; enfin à plus de 40-500 copies, elle était de 22%.

- Vingt sept études, incluant 734 patients en échec virologique, 82% sous inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et 16% sous inhibiteur de protéases (IP), rapportaient des données de résistance. 65% des patients en échec sous INTI présentaient au moins une mutation de résistance, principalement la mutation M184 (résistance au 3TC) et la K103 (résistance à efavirenz/névirapine). 16% des patients en échec sous IP, présentaient au moins une mutation de résistance, principalement les mutations L90M et V82/A/F/T/S.

En conclusion, utilisant une définition de l'échec virologique à plus de 1000 copies/ml sur deux mesures consécutives de la charge virale plasmatique, le taux d'échec semble comparable à celui des pays industrialisés (159), et le type et la fréquence des mutations rapportées étaient d'un niveau attendu.;

Ces observations rassurantes ne doivent pas masquer, ici comme dans d'autres domaines, la plus grande difficulté qu'il y a à obtenir des données standardisées de qualité en Afrique par rapport à l'Europe, notamment parce que la recherche y est coûteuse, plus difficile, et s'adresse à des contextes d'infrastructures et de pratique des soins beaucoup plus hétérogènes. En grande majorité, dans les conditions de suivi des patients, beaucoup d'examens ne sont pas disponibles (ou quand ils sont disponibles, ils ne sont pas réalisés parce qu'il sont à la charge des patients qui ne peuvent pas les payer) (152). Ainsi, la documentation de l'échec virologique, puis de la résistance, n'est malheureusement pas la même qu'au Nord car non fait en routine dans la plupart des pays du Sud, alors que l'enjeu y est primordial : les médicaments de deuxième ligne ne sont pas souvent disponibles alors qu'il est démontré qu'un temps plus long passé sous un traitement inefficace provoquera une accumulation de résistances (160) et une augmentation de la mortalité (161, 162). Un risque de transmission des résistances existe également pouvant ainsi entraîner une diminution de l'efficacité des traitements de première ligne.

Il est donc capital de mieux standardiser les conditions de surveillance clinique et biologique des traitements ARV, en allant vers une généralisation de l'utilisation en routine de la charge virale et des tests de résistance dans un contexte d'accès de plus en plus important aux ARV (163-166).

1.2.3.2 Impact collectif

La montée en puissance spectaculaire des grands programmes d'accès au traitement antirétroviral décrite au chapitre 1.2.2 s'accompagne d'un bouleversement du circuit de prise en charge et des infrastructures qui vont avec. Les systèmes de santé voient apparaître de nouveaux acteurs, comme des Organisations Non Gouvernementales (ONG), qui deviennent en quelques années responsables de réseaux régionaux ou nationaux de prise en charge du VIH, recevant de la part des autorités gouvernementales une délégation de service publique pour une activité à grande échelle. C'est le cas par exemple en Côte d'Ivoire avec l'ONG Aconda. Née d'un petit centre de soins issu de la recherche clinique et suivant quelques centaines de malades dans la commune de Yopougon, Aconda est devenu en à peine deux ans un acteur de soins responsable de la prise en charge de dizaines de milliers de malades dans tout le pays (167). Parallèlement, grâce aux fonds internationaux on voit apparaître de nouveaux centres de soins, ou une modification sensible de l'activité des centres déjà existants, pour mettre le système de soins en ordre de bataille face à une pandémie d'ampleur historique. Ce bouleversement se produit à tous les niveaux du système de soins : depuis les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) pour atteindre les formations sanitaires de soins primaires, et depuis les capitales pour atteindre le milieu rural le plus éloigné (167, 168) : ceci entraîne de nombreux bénéfices en termes de formation des médecins généralistes par les

spécialistes infectiologues, de réhabilitation de locaux, d'amélioration des plateaux techniques, de formations des personnels (prise en charge médico-psycho-sociale des patients, système de passation des marchés, approvisionnement et réapprovisionnement en médicaments et autres intrants), de création de nouvelles professions et emplois, de création et maîtrise de logiciels de prise en charge et de suivi des patients, de relations entre médicaux, para-médicaux, et associatifs, et de délégation de tâches des médecins vers le personnel paramédical. La mobilisation a été locale, nationale, et internationale, créant à chacun de ces échelons des liens et une expertise multidisciplinaires qui va des sciences médicales à la sociologie ou l'anthropologie, en passant par l'économie et le politique. Un exemple frappant en a été la bataille autour du coût des médicaments et de l'accès aux génériques (169). Tous ces points ont été et sont encore utiles à l'ensemble du système de santé, et pourraient même servir de modèle à la lutte contre d'autres maladies.

Mais cette organisation collective n'est pas parfaite. Vue la dépendance importante du financement des soins en général et du VIH en particulier vis-à-vis des bailleurs de fonds des pays du Nord, eux-mêmes soumis à de fortes tensions budgétaires compte tenu de la crise économique mondiale, leur pérennité n'est malheureusement pas garantie (170, 171). Pour limiter les risques liés à cette dépendance, les pays Africains devraient respecter leur engagement pris à Abuja en 2001 (77) (seule la Tanzanie l'a fait selon un rapport de 2011) (172), car les défis demeurent nombreux (173). Parmi les éléments préoccupants se trouvent (i) le soutien et l'approvisionnement en médicaments antirétroviraux (les ruptures de stock étant malheureusement encore trop fréquentes avec des conséquences désastreuses) (174) ; (ii) le déficit de financement des médicaments non antirétroviraux pour les pathologies liées au VIH (dont les coûts à la charge des patients pèsent très fortement sur les budgets des ménages et peuvent être la cause de rupture de soins) (136, 175); (iii) la lutte contre l'abandon des traitements par ceux qui les ont débuté ; (iv) l'accès au dépistage du VIH lui-même, pour favoriser une prise en charge beaucoup plus précoce (176, 177) ; et (v) la nécessité d'améliorer l'accès des patients aux outils de monitoring de l'efficacité thérapeutique telle que la charge virale, le bénéfice du monitoring biologique associé au monitoring clinique sur le monitoring clinique seul ayant été prouvé par des essais randomisés (178-180).

Enfin, la mobilisation sans précédent contre le VIH peut aussi avoir eu des effets pervers sur les systèmes de soins, tels que le désintérêt pour d'autres maladies, la fuite des cerveaux, et la « perdiémie », qui pousse certains personnels à délaisser les soins pour les sessions de formations qui se multiplient sans forcément se coordonner.

2 Quand commencer les Antirétroviraux ?

2.1 Les grandes étapes

2.1.1 Fin des années 1980 : le début de l'oscillation

Le moment idéal pour débiter les ARV chez les sujets asymptomatiques est une question controversée dès l'introduction, il y a plus de 20 ans de la zidovudine, le premier antirétroviral.

En 1990, *Friedland* estime déjà dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* que « le moment est venu de traiter précocement », c'est-à-dire dès que les CD4 baissent au dessous de 500 CD4/mm³ chez les personnes asymptomatiques (181). Cette conclusion se base sur les résultats de deux essais de l'AZT contre placebo, les essais ACTG 016 (53) et ACTG 019 (56).

Le premier essai, ACTG 016, a testé l'AZT à 1200 mg/jour contre placebo chez 711 personnes ayant entre 200 et 800 CD4/mm³. Chez les participants ayant des CD4 pré-thérapeutiques entre 200 et 500/mm³, 34 évènements (SIDA ou décès) ont été constatés dans le groupe placebo contre 12 dans le groupe AZT (RR = 3,23 ; IC95% 1,67-6,24). Chez les participants dont les CD4 étaient compris entre 500 et 799/mm³, seuls 2 évènements ont été observés dans le groupe placebo et 3 dans le groupe AZT (53). Le deuxième essai, ACTG 019, a testé contre placebo deux stratégies d'AZT, un bras à 500 mg par jour et un autre à 1500 mg par jour, chez 1338 adultes ayant moins de 500 CD4/mm³. Dans cet essai, 33 évènements (SIDA) ont été constatés dans le groupe placebo, contre 11 dans le groupe AZT 500 mg (RR = 2,8 ; IC95% : 1,4-5,6) et 14 dans le groupe AZT 1500 mg (RR = 1,9 ; IC95% : 1,0-3,5) (56).

Ces deux études montrent donc un bénéfice de l'AZT, mais répondent pourtant incomplètement à la question « quand commencer », pour deux raisons : (i) le suivi moyen y est court, respectivement de 11 et 13 mois, et les bénéfices à long terme n'y sont donc pas étudiés ; (ii) la survie n'est pas le critère principal, et « moins d'évènements Sida » ne signifie pas forcément « amélioration de la survie », ceci même si des marqueurs indirects de progression tels que la baisse des CD4 ou l'antigénémie p24 sont significativement améliorés par la zidovudine (56). Ainsi, le « golden moment » - peut-être entre 200 et 500 CD4/mm³ - au cours duquel l'efficacité du traitement pourrait être optimum, la toxicité minimisée, et l'avantage le plus durable assuré, n'est toujours pas connu. C'est l'époque où débute la recherche de marqueurs pronostiques sérologiques ou cellulaires, pouvant être utilisés comme critères substitutifs, et permettre de mieux répondre à la question « quand commencer » en combinaison avec la mesure des CD4 (182).

En 1993-1994, les résultats de l'essai franco-britannique « Concorde ANRS 002 », financé par l'ANRS et le Medical Research Council (MRC), viennent illustrer cette incertitude de façon spectaculaire. Cet essai réalisé chez 1749 personnes à tous chiffres de CD4, était destiné à comparer sur le long terme un début précoce (lors de la randomisation) de l'AZT 1000 mg/j à un début « tardif » (<200 CD4/mm³, ou présence de symptômes). Même si le seuil possible de mise sous AZT chez les personnes asymptomatiques est relevé à 500 CD4/mm³ en 1990 à la suite des résultats des essais ACTG 016 et 019, à la fin de l'essai Concorde, seuls 48% des personnes du bras tardif ont débuté l'AZT. Or les résultats de l'essai Concorde montrent qu'après un suivi moyen de 36 mois, il n'y a pas de différence de survie (probabilité de survie 92% contre 94% à 36 mois, p=0,13) ni de probabilité d'évolution vers le « décès ou le stade Sida » (18% dans les deux groupes). Les auteurs en concluent que ces « résultats n'incitent pas à administrer précocement la zidovudine chez les adultes asymptomatiques », et font une remarque qui va marquer durablement le raisonnement sur la question « quand commencer » : on doit s'interroger sur « l'utilisation du nombre de lymphocytes CD4 comme marqueur de substitution pour apprécier les effets bénéfiques à long terme d'un traitement antiviral » (183).

2.1.2 Fin des années 1990 : la prudence

C'est ensuite à partir du tournant de 1996, avec l'apparition des multithérapies efficaces et des nouvelles classes d'antirétroviraux, que la question du stade de début du traitement va refaire son apparition, successivement qualifiée d' « incertain » (184, 185), puis de « pendule » (1). Passée la période d'une offensive thérapeutique tous azimuts contre le VIH (186), une approche plus prudente est adoptée devant les problèmes liés aux risques de toxicité cumulative et d'émergences de résistances (2, 3).

A moins de 200 CD4/mm³, la question ne se pose plus : retarder la mise en route du traitement antirétroviral exposerait gravement le patient à un risque d'affections opportunistes

sévères et/ou de rechutes (187-189). Par contre au-dessus de 200 CD4/mm³, la question se pose sans réponse claire. Les arguments indirects pour un début précoce sont : (i) la présence déjà largement démontrée de la tuberculose et des pathologies bactériennes pulmonaires pouvaient apparaître au-dessus de 200 CD4/mm³ (4-6), (ii) la survenue plus fréquente du syndrome de restauration immunitaire chez les patients initiant un traitement à un stade d'immunodépression sévère (21), et (iii) une restauration immune moins efficace chez les personnes débutant un traitement ARV plus tard (187, 190-192). Mais tous ces arguments faisant entrevoir les bénéfices d'un traitement précoce sont contrebalancés par la crainte des effets indésirables et donc une incertitude sur le rapport bénéfices/risques à long terme. En l'absence d'essais randomisés, les données disponibles issues de cohortes - avec les biais inhérents à ce type d'étude - ne peuvent définir une strate de CD4 au-dessus de 200 CD4/mm³ dans laquelle il serait bénéfique pour le patient de débiter un traitement ARV. Chez les patients avec des CD4 au-dessus de 350 CD4/mm³, le risque de progression clinique à trois ans paraît faible (193) et l'initiation précoce du traitement pourrait être contrebalancée par l'impact sur la qualité de vie, les effets secondaires et la limitation des choix thérapeutiques ultérieures. Inversement, le fait qu'environ un tiers des patients ne présentent pas d'effets secondaires au moins trois ans après l'initiation des ARV laisse l'option aux praticiens d'initier plus précocement un traitement ARV (194). Une étude ayant démontré un bénéfice clinique de l'initiation du traitement au dessus de 350 CD4/mm³ (195) relativisait même ses résultats en les mettant en balance avec un faible risque d'évènements sévères lorsque l'initiation du traitement était retardée ainsi qu'avec le « poids » et le risque de toxicité des ARV.

En 2002, les recommandations de l'International AIDS Society (IAS) (3) et du groupe de travail français présidé par le Pr Yeni recommandent l'initiation du traitement ARV au dessus de 200 CD4/mm³ chez les personnes asymptomatiques, après « *une analyse minutieuse des bénéfices et risques pour le patient avec des décisions individuelles et consensuelles tenant compte de la bonne compréhension et de l'adhésion du patient à des traitements parfois complexes* ». La baisse rapide des CD4 ou une charge virale très élevée font partie des facteurs évolutifs admis pour débiter un traitement ARV plus tôt, sans atteindre le seuil de 200 CD4/mm³ (196).

En 2003, *Palella* et collaborateurs. (197), apportent des nouveaux éléments par une nouvelle approche des données observationnelles. Leur analyse porte sur des données de cohorte observationnelle de 1994 à 2002 des Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) et des données de l'étude HIV Outpatient Study (HOPS). Elle répartit les patients en 3 groupes en fonction de leurs niveaux de CD4 initiaux (201 à 350 CD4/mm³, 351 à 500 CD4/mm³ et 501 à 750 CD4/mm³). Les auteurs comparent les taux de mortalité des patients ayant débuté les ARV selon leurs CD4 initiaux avec les taux de mortalité des patients chez qui le traitement a été différé jusqu'à ce que leurs CD4 passent à une strate inférieure. Pour les patients ayant des CD4 initiaux compris entre 201 et 350 CD4/mm³, l'initiation immédiate du traitement est associée à une diminution de la mortalité (15,4 contre 56,4 décès/1000 personne-années pour ceux qui attendent 200/mm³, $p < 0,001$). Ce type d'approche est nouvelle en ce sens qu'elle compare la survie des participants qui ont commencé les ARV dans un groupe spécifique de CD4 à celui de participants dans le même groupe qui ont eu un traitement différé, alors que les études précédentes considéraient le risque d'évolution vers le Sida ou le décès sur la base des CD4 au moment de l'initiation du traitement (1, 187, 196, 198, 199).

Cependant, comme le soulignent les auteurs, cette méthode n'élimine pas les biais de confusion. Bien qu'ils ajustent leurs résultats sur de nombreuses variables potentiellement confondantes (âge, sexe, race, statut d'assurance, charge virale au moment de l'initiation des ARV, CD4 au moment de la première observation dans chaque sous-groupe), la décision de

commencer un traitement implique probablement plusieurs autres facteurs liés au pronostic. Une autre limite importante de l'étude concerne la puissance statistique. Dans l'ensemble, seulement 53 décès (critère de jugement principal) sont survenus pendant la période de suivi. Même pour le sous-groupe qui est à la base de leur principale conclusion, les 399 participants dont les CD4 étaient compris entre 201 à 350 /mm³, en analyse de survie par un modèle de Cox, une fois ajustés sur les facteurs de confusion connus, la différence de survie entre traitement immédiat et traitement différé n'est pas statistiquement significative (Hazard- Ratio 0,57; p= 0,16). Seule une étude randomisée incluant un nombre considérable de patients suivis pendant longtemps aurait permis de répondre clairement à la question de savoir s'il faut différer ou débiter le traitement chez les patients ayant des CD4 >200 /mm³. A l'époque bien que cette étude ait été applaudie (1), ces données ne suffisent donc pas à modifier les recommandations pour initier le traitement ARV. La preuve en est qu'en 2004, l'International AIDS Society fait à nouveau les recommandations suivantes (200) :

La décision de l'instauration du traitement chez les patients ayant un nombre de CD4 en dessous 350/mm³ mais au-dessus de 200/mm³ doit être individualisée. Par exemple, une charge virale plasmatique faible, des CD4 à un niveau stable (ou qui diminue lentement, par exemple, une perte de moins de 50/mm³ par an), et la réticence des patients à commencer le traitement ARV, peuvent être des raisons pour différer l'initiation des ARV. A l'inverse, des niveaux de charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/mL ou une perte de CD4 de plus de 100/mm³ par an peuvent être des raisons pour initier la thérapie. L'initiation du traitement n'est généralement pas recommandée pour les patients avec un nombre de CD4 compris entre 350/mm³ et 500/mm³ mais il peut être envisagé également en cas de charge virale élevée ou une chute rapide du taux de CD4.

2.1.3 Milieu des années 2000 : les interruptions programmées

2.1.3.1 Le concept d'interruption thérapeutique programmée

Une fois démontrée l'efficacité des ARV sur la survie et le contrôle de la réplication virale, l'espoir d'une éradication du virus et d'une guérison disparaissent assez vite (201) ; avec lui, également, les espoirs de « simplifications » rapides des régimes, les tous premiers essais sur cette question ayant eu comme conséquences un échec virologique et la sélection de résistances (202, 203). Avec des traitements lourds, nécessitant la prise pluri-quotidienne de nombreux comprimés et présentant encore des effets secondaires relativement fréquents, les problèmes d'adhérence et de tolérance sont au centre des préoccupations. C'est d'autant plus vrai que des doutes sur la toxicité cumulée à long terme, par exemple cardio-vasculaire, apparaissent également très vite après la mise en route des premières trithérapies. Il s'ensuit une période d'analyses sur l'incrimination de chaque molécule dans les complications morbides, sujet complexe à analyser dans des contextes d'associations systématiques de molécules et de pluripathologies où il est difficile de faire la part entre ce qui est dû aux médicaments (ou aux associations de médicaments) et ce qui est dû à la maladie elle-même.

Naît alors le concept d'Interruption Thérapeutique Programmée (ITP ; ou « Structured Treatment Interruption » -STI- pour les anglo-saxons) avec lequel on espère faire un coup double : (i) limiter les effets secondaires, en interrompant les traitements de temps en temps et donc en diminuant l'exposition aux médicaments ; (ii) stimuler l'auto-immunité par des arrêts/reprises de traitement, avec l'espoir d'atténuer le rebond viral et de produire un phénomène « d'autovaccination » (204-206). Ce concept est alors proposé pour être testé dans deux situations :

- La primo-infection (204-207) ;

- L'infection chronique, chez des personnes déjà traitées, et se trouvant en succès thérapeutique.

Le terme d'interruption programmée sera aussi appliqué à une troisième situation assez éloignée des deux précédentes : les patients en multi-échec de traitement, avec l'espoir d'obtenir un regain d'efficacité après une fenêtre thérapeutique (208).

Plusieurs études pilotes (209-217) avec des cycles d'interruption variables et des critères d'interruption ou de reprise des ARV variables, chez des populations diverses en termes de caractéristiques (nadir de CD4, durée de traitement antérieur, charge virale pré-thérapeutique) vont d'abord déterminer la viabilité du concept. Il faut en retenir que :

- Les résultats sont plutôt prometteurs sur le plan immunologique ;
- Sur le plan clinique, on note une bonne tolérance dans l'ensemble, même si certains décrivent une réapparition des signes de primo-infection (213, 217) ;
- Sur le plan virologique, seul un faible pourcentage de patients ont une diminution du rebond viral en dessous de la charge virale initiale après plusieurs cycles d'arrêt/reprise des ARV (212). La réponse virologique est bonne à la reprise du traitement (209, 210) mais on note un risque d'émergences de résistances secondaires (211, 215) ;
- Sur le plan de l'épargne des effets secondaires, le suivi assez court des patients ne permet pas de conclure à une diminution significative des effets, notamment métaboliques (211, 218).

Dans ce contexte, il apparaît justifié de mettre en place des essais randomisés. Si le concept d'autovaccination semble assez rapidement peu prometteur, l'espoir d'une épargne thérapeutique et d'une diminution de la toxicité sans perte de gain d'efficacité est plus que jamais d'actualité.

2.1.3.2 L'essai Trivacan ANRS 1269, 2003-2007

L'essai Trivacan ANRS 1269, qui a eu lieu à Abidjan, est un des deux essais randomisés d'interruption thérapeutique programmée chez des adultes en phase chronique d'infection par le VIH à se dérouler en Afrique sub-Saharienne. L'intérêt de développer des essais en Afrique est double :

- D'une part le contexte de morbidité liée au VIH y est différent de ce qu'on connaît en Europe, avec une incidence plus importante de tuberculose, de maladies bactériennes, et de paludisme (19, 22, 219, 220); la question des bénéfices et des risques des ITP doit donc être testée dans ce contexte, les essais réalisés ailleurs ne pouvant pas donner des résultats transposables en Afrique ;
- Comme partout dans le monde, l'espoir des ITP en Afrique est de limiter les effets secondaires, et donc de rendre les traitements ARV mieux tolérés et plus faciles à distribuer à grande échelle. Les ITP pourraient également entraîner une diminution de coûts, particulièrement intéressants dans le contexte Africain parce que cela permettrait de prescrire les ARV à d'avantage de personnes et d'accélérer le mouvement de la montée en puissance des grands programmes d'accès aux traitements.

L'objectif principal de l'essai Trivacan était d'évaluer la non-infériorité à 24 mois de deux stratégies d'ITP de traitement ARV, en comparaison avec un traitement ARV continu.

Ces deux stratégies de traitements ITP sont :

- Une stratégie d'interruption « basée sur le taux de CD4 », avec interruption du traitement au dessus de 350 CD4/mm³, et reprise en dessous de 250 CD4/mm³ ;
- Une stratégie d'interruption « fixes » avec des cycles successifs de six mois comportant 2 mois d'arrêt et 4 mois de reprise du traitement.

Le critère de jugement principal est le pourcentage de personnes qui auront des lymphocytes CD4+ au dessus de 350/mm³ en fin d'essai. La mortalité et la morbidité sévère sont deux autres critères de jugement importants (également qualifié de « principal » dans le protocole), puisque même si on s'attend à ce qu'ils soient faibles, et si on ne les a pas utilisés pour calculer les effectifs nécessaires, on prévoit bien sûr de les surveiller de près.

Les critères de jugement secondaires, sont l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 selon la classification ANRS, la persistance en suivi actif, l'observance, la résistance virologique, et les coûts médicaux directs. Ils sont également très importants dans un essai de non-infériorité, impliquant l'hypothèse que chacune des deux stratégies d'ITP aurait une efficacité immuno-clinique similaire ou non trop inférieure à la stratégie de traitement continu, mais pourraient présenter des avantages en termes d'épargne des effets secondaires, d'amélioration de l'observance, et de la prévention de la survenue de résistances virologiques.

L'essai est randomisé, sans insu sur les traitements, et se déroule dans cinq sites cliniques de prise en charge à Abidjan.

La borne de non-infériorité est fixée à 5% pour le critère « décès », et 15% pour les critères « morbidité sévère » et « pourcentage de personnes avec plus de 350 CD4/mm³ ». Le nombre de sujets nécessaires, calculé sur la base du critère « pourcentage de personnes avec plus de 350 CD4/mm³ », est fixé à 600 participants. L'essai est déséquilibré par bras, sur un rapport 1/3/2 dans les bras traitement continu/ITP fixes/ITP guidées par les CD4 (soit un nombre de personnes de 100/300/200), en faisant l'hypothèse que la variabilité des résultats principaux serait moindre dans le bras continu et le bras guidé par les CD4.

L'essai s'est déroulé en deux phases :

- Une phase de pré-randomisation, au cours de laquelle des adultes, infectés par le VIH 1 et /ou VIH-2, naïfs de traitement ARV, ayant des CD4 compris entre 12,5 et 20,0 % ou entre 150 et 350/mm³, sans grossesse, sans pathologie cardiaque, rénale ou psychiatrique sévère, ayant signé un consentement éclairé, recevaient un traitement continu par AZT-3TC-Efavirenz (ou AZT-3TC-Indinavir/ritonavir pour des personnes infectées par le VIH-2 seul ou les patientes ayant reçu un traitement préventif de la transmission mère-enfant à base de névirapine) ;
- Une phase d'essai : après six à 18 mois d'un traitement ARV continu dans la phase de pré-randomisation, les personnes ayant une réponse immuno-virologique satisfaisante (lymphocytes CD4+ au dessus de 350 CD4/mm³ et charge virale plasmatique VIH-1 inférieure à 300 copies/ml) étaient randomisées dans une des trois stratégies, traitement continu, ITP fixes, ou ITP guidées par les CD4.

L'essai a débuté en janvier 2003. Le Comité Indépendant de Surveillance de l'essai s'est réuni en janvier 2005 puis en octobre 2005. Pour cette deuxième réunion, il a réalisé une analyse intermédiaire, dont les résultats l'ont conduit à recommander l'arrêt de la stratégie « ITP guidées par les CD4 », en raison d'une morbidité sévère plus importante dans ce bras que dans le bras « traitement continu ». Le bras « ITP guidée par les CD4 » a donc été interrompu en novembre 2005. Les résultats de la comparaison du bras « ITP guidées par les CD4 » au bras « traitement continu » ont été publiés dans la revue *The Lancet* en 2006 (8).

Les bras « ITP fixes » et le bras « traitement continu » ont été poursuivis jusqu'au terme prévu par le protocole. Le suivi dans ces bras s'est terminé en mars 2007. Les résultats de la comparaison du bras « ITP fixes » au bras « traitement continu » ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Journal of Infectious Diseases* en 2009 (221). Les résultats ont montré que le bras « ITP fixes » était non-inférieur au bras continu pour les critères de jugement principaux, mais qu'en revanche il entraînait significativement plus de sélection de résistances aux ARV et qu'il ne devait donc pas être recommandé.

2.1.3.3 Les leçons des essais d'interruption programmée dans le monde

En même temps que l'essai Trivacan, cinq autres grands essais randomisés d'ITP ont eu lieu dans le monde, dont un en Afrique (l'essai DART) (222) et 4 sur d'autres continents (les essais SMART, Window, Staccato, et Isspart) (223-227). Même si l'essai SMART avait inclus quelques patients en Afrique, son recrutement a eu lieu essentiellement dans des pays industrialisés. SMART est l'essai d'ITP de plus grande taille jamais réalisé, puisqu'il a inclus 5472 participants. En dehors de cette particularité, SMART est l'essai qui ressemble le plus à l'essai Trivacan, puisque :

- il comparait un traitement continu à des ITP guidées par les CD4 ayant comme seuil d'arrêt/reprise 350 et 250/mm³, identiques aux bras « ITP guidées par les CD4 » de Trivacan ;
- il a, comme le bras « ITP guidées par les CD4 de Trivacan », été interrompu précocement sur la base d'une analyse intermédiaire montrant une infériorité de la stratégie ITP par rapport au traitement continu. Dans SMART, la différence entre les deux bras était significative en termes de mortalité (RR =1,8 ; IC 95% : 1,2-2,9) et de morbidité sévère définie comme SIDA ou décès (RR= 2,6 ; IC 95% : 1,90-3,7).

Les conclusions de SMART et Trivacan étaient donc claires : les stratégies d'ITP étaient dangereuses et ne devaient pas être recommandées. Même si on peut discuter des nuances de résultats en fonction de diverses stratégies d'ITP, il est intéressant de souligner ce que les essais d'ITP guidées par les CD4 nous ont appris en termes de risque de morbidité à des niveaux d'immunodépression intermédiaire :

- D'une part, les personnes qui avaient remonté leur CD4 au dessus de 350/mm³ sous traitement ARV et qui n'avaient pas interrompu leur traitement avaient moins de risque de morbi-mortalité que celles qui avaient interrompu leur traitement et qui étaient redescendu entre 250 et 350/mm³ ; ceci relançait donc spectaculairement le pendule de la question « quand commencer le traitement ARV » vers des niveaux plus précoces, avec le raisonnement très simple que « si on ne peut pas interrompre au dessous de 350 CD4/mm³, il faut probablement commencer avant 350 CD4/mm³ » ;
- D'autre part, dans l'essai SMART, une partie de cette surmortalité constatée avec les ITP était due à des événements morbides « non SIDA », en particulier cardio-vasculaires, rénaux ou hépatiques (228, 229). Dans les années précédentes, certaines de ces pathologies, en particulier cardiovasculaires, étaient suspectées d'être des effets secondaires possibles des médicaments ARV. En constatant qu'elles étaient moins fréquentes en continuant les ARV qu'en les interrompant, on pouvait supposer qu'elles étaient en partie dues au VIH lui-même, par le biais notamment de l'inflammation, plus qu'aux traitements ARV (230-232). Cette constatation levait une partie de la crainte des effets secondaires cumulés, et relançait donc l'intérêt des traitements précoces ;
- Enfin, les différences de spectre de morbidité constatées entre les essais SMART et Trivacan nous montrent que la question du risque de morbidité en fonction du niveau de

CD4 ne se pose pas de la même façon en Afrique sub-Saharienne que dans les pays d'Europe de l'Ouest ou d'Amérique du Nord. Dans Trivacan, l'incidence de morbidité sévère (stade OMS 3-4) dans le groupe ITP guidées par les CD4 était de 17,6 pour 100 patient-années. Elle était principalement composée de tuberculose et de maladies bactériennes invasives. Dans SMART, l'incidence de la morbidité classant SIDA dans le groupe ITP guidées par les CD4 était de 0,4 pour 100 patient-années. Elle était principalement composée de candidoses œsophagiennes et de pneumocystoses. Le reste de la pathologie jugée majeure était principalement composée d'événements « non-infectieux non-Sida », cardiovasculaires, rénaux, ou hépatiques, à des niveaux d'incidence assez faibles, même s'ils étaient significativement plus fréquents dans le bras ITP. On peut donc en tirer deux conclusions :

- d'une part que la question de commencer plus tôt les ARV se pose de façon probablement plus forte en Afrique sub-Saharienne que dans les pays industrialisés, puisque le niveau d'incidence de morbidité sévère semble beaucoup plus élevé à des niveaux de CD4 intermédiaires ;
- d'autre part que cette incidence de morbidité sévère « intermédiaire » en Afrique est principalement composée de maladies infectieuses liées au VIH, tuberculose et maladies bactériennes invasives, alors que la morbidité sévère « intermédiaire » dans les pays industrialisés semble principalement composée de pathologies non infectieuses non Sida. Cela ne veut pas dire que ces pathologies cardiovasculaires ou rénales, n'existent pas en Afrique (233-235), mais simplement que leur importance pour le débat « quand commencer » est moindre que tuberculose et maladies bactériennes.

En marge de l'essai Trivacan, nous avons eu l'occasion d'illustrer à la fois ce spectre de morbidité spécifique de l'Afrique sub-Saharienne, et l'influence que ce spectre peut avoir sur la question « quand commencer les ARV ». Nous avons réalisé une analyse chez les patients participants à la phase préliminaire de l'essai. Au cours de cette phase, décrite au paragraphe précédent, les personnes naïves de traitement ARV et ayant des CD4 compris entre 12,5 et 20,0 % ou entre 150 et 350/mm³ débutaient un traitement ARV continu pendant au minimum six mois avant d'être randomisées dans l'essai Trivacan. Etant donné le critère d'inclusion basé sur le chiffre absolu ou sur le pourcentage de CD4, le spectre du chiffre absolu de CD4 à l'inclusion était suffisamment étendu pour nous permettre d'analyser la morbidité et mortalité dans les six mois suivant la mise sous ARV en stratifiant sur trois strates équilibrées de CD4 pré- thérapeutique : <200, 200-350 et >350/mm³.

Nous avons alors fait les constats suivants :

Chez les patients avec des CD4 pré-thérapeutiques < 200/mm³, entre 200-350/mm³ et > 350/mm³, l'incidence de la mortalité était respectivement de 5,0 [IC95% : 2,6-8,7], 1,7 (IC95% : 0,6-3,8) et 0,0 (IC95% : 0,0-3,4)/100 personne-années, et l'incidence de morbidité sévère était de 13,3 (IC95% : 9,0-19,1), 9,5 (IC95% : 6,2-12,9) et 7,9 (IC95% : 3,4-15,5)/100 personne-années. Les causes de morbidité sévère les plus fréquentes étaient les maladies bactériennes invasives (32/65 épisodes, 49%) et la tuberculose (25/65 épisodes, 38%). Ces pathologies suivaient la même pente dégressive rapide après la mise sous ARV. Les personnes qui avaient un épisode morbide sévère après la mise sous ARV étaient plus à risque de mortalité ou d'échec virologique à court terme.

Ces résultats ont été publiés dans l'article: Moh et al, Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. AIDS 2007, 30;21(18):2483-9.

Cet article est reproduit en pages suivantes (45 à 53).

Article

Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa

Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, Abo Y, Salamon R, Bissagnene E, Seyler C, Eholié S, Anglaret X..

AIDS. 2007 Nov 30;21(18)

Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa

Raoul Moh^a, Christine Danel^a, Eugène Messou^a, Timothée Ouassa^{a,b},
Delphine Gabillard^a, Amani Anzian^a, Yao Abo^a, Roger Salamon^{a,d},
Emmanuel Bissagnene^{a,c}, Catherine Seyler^{a,d}, Serge Eholié^{a,c}
and Xavier Anglaret^{a,d}

Objective: To estimate the incidence and risk factors of mortality and severe morbidity during the first months following antiretroviral therapy (ART) initiation in West African adults.

Methods: A cohort study in Abidjan in which 792 adults started ART with a median CD4 cell count of 252 cells/ μ l and were followed for a median of 8 months. Severe morbidity was defined as all World Health Organization stage 3 or 4-defining morbidity events other than oral candidiasis.

Results: In patients with pre-ART CD4 cell count <200, at 200–350 and >350 cells/ μ l, incidence of mortality was 5.0 [95% confidence interval (CI), 2.6–8.7], 1.7 (95% CI, 0.6–3.8) and 0.0 (95% CI, 0.0–3.4)/100 person-years, and incidence of severe morbidity was 13.3 (95% CI, 9.0–19.1), 9.5 (95% CI, 6.2–12.9) and 7.9 (95% CI, 3.4–15.5)/100 person-years, respectively. The most frequent diseases were invasive bacterial diseases (32/65 episodes, 49%) and tuberculosis (25/65 episodes, 38%). Both diseases followed the same curve of decreasing incidence over time. Patients who experienced severe morbidity had higher risks of mortality, virological failure and immunological failure. Other independent risk factors for mortality and/or severe morbidity were: at baseline, high viral load, advanced clinical stage, past history of tuberculosis, low BMI, low haemoglobin and low CD4 cell count; during follow-up: low CD4 cell count and persistently detectable viral load.

Conclusion: These data give new arguments to reinforce the hypothesis that, in this region, ART should be started before the CD4 cell count drops below 350 cells/ μ l. Further studies should assess whether patients with low BMI, low haemoglobin, high viral load or past history of tuberculosis should start ART earlier.

© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2007, **21**:2483–2491

Keywords: antiretrovirals, bacterial diseases, HAART, morbidity, risk factors, sub-Saharan Africa, tuberculosis

From the ^aTrivacan ANRS 1269 study group, Abidjan, the ^bCentre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDRéS), CHU de Treichville, Abidjan, the ^cService des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, and the ^dINSERM U593, Bordeaux, France.

Correspondence to Xavier Anglaret, MD, PhD, INSERM U593, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

E-mail: Xavier.Anglaret@isped.u-bordeaux2.fr

Received: 22 January 2007; revised: 12 July 2007; accepted: 18 July 2007.

Introduction

In sub-Saharan Africa, millions of HIV-infected people will start antiretroviral therapy (ART) within the next few years [1–3]. Mortality within the first months following ART initiation was shown to be higher in sub-Saharan Africa than in industrialized countries [4].

Scaling-up the access to ART in African settings where tools for diagnosing and treating opportunistic infections are less available than in high-resource settings entails the necessity to prevent patients who have started ART dying from preventable or curable diseases. It is thus important to document the causes of morbidity that continue to occur in patients receiving ART, and to identify patients at higher risk of dying or developing severe morbidity once they have started ART. Previous studies have already identified tuberculosis, acute sepsis, cryptococcosis and toxoplasmosis as key causes of mortality in patients starting ART with low CD4 cell counts [5–8].

We estimated the incidence and risk factors of all causes of severe morbidity and mortality within the first months following early ART initiation in 792 HIV-infected adults in Abidjan, the economic capital city of Côte d'Ivoire.

Methods

Patients

In December 2002, a multicentre randomized trial (Trivacan ANRS 1269 trial) was launched in Abidjan [9]. The protocol was approved by the ethics committee of the Ivorian Ministry of Health and the Institutional Review Board of the Agence de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS). The main objective of this trial was to assess various structured ART interruptions strategies. The trial was designed in two phases. Patients were included in the first phase ('ART initiation phase') if they met the following criteria: age ≥ 18 years, no past history of ART, CD4⁺ T-cell (CD4) count between 150 and 350 cells/ μ l or CD4 percentage between 12.5 and 20.0%, living in Abidjan and written informed consent. At inclusion, all patients started continuous ART and were followed under cohort procedures.

After at least 6 months in the ART initiation phase, patients with undetectable viral load and CD4 cell count > 350 cells/ μ l were randomized into the 'ART interruptions strategies' phase. The criteria for being randomized had to be reached before 18 months of treatment. This explains why the CD4 cell count criterion for being included in the ART initiation phase

was atypically high, in comparison with the CD4 cell count starting measure in the international guidelines at the time when the trial was started.

We present here data on severe morbidity that occurred during the ART initiation phase of the Trivacan trial.

Follow-up

The procedures of the ART initiation phase have been previously described [10,11]. In summary: at enrolment, patients started either zidovudine (ZDV)–lamivudine (3TC)–efavirenz or ZDV–3TC–indinavir/ritonavir (800/100 mg twice daily). CD4 cell count (True Count technique on FACScan; Becton Dickinson, Aalst-Erembodegem, Belgium) and plasma HIV-1 RNA (real-time PCR on Taq Man technology Abi Prism 7000; Applied Biosystems, Courtaboeuf, France; threshold of detectability at 300 copies/ml) [12] were measured every 3 months. Cotrimoxazole was systematically given to all patients. All clinical events were reviewed by an event documentation committee. The diagnostic criteria were the same as those used in the ANRS 1203 cohort study [13,14]. Tuberculosis was defined as definitive when a mycobacterium of the tuberculous group was isolated, and as presumptive when all the following criteria were met: (1) consistent clinical picture; (2) presence of acid-fast bacilli on sputum sample, bronchoalveolar lavage or normally sterile body fluid or tissue from a site other than lungs or no other clinically significant pathogen isolated; (3) unsuccessful response to standard antibiotherapy; and (4) successful response to standard antituberculous therapy. Bacterial diseases with positive blood culture for nontyphi *Salmonella* were classified into World Health Organization (WHO) clinical stage 4. Bacterial diseases with positive blood culture for other clinically significant pathogens were classified into WHO clinical stage 3. When blood cultures were negative, the following bacterial diseases were classified into WHO clinical stage 3: pneumonia, pleurisy, enteritis with stool cultures positive for nontyphi *Salmonella* or *Shigella* sp., salpingitis, pyelonephritis, prostatitis, orchitis, epididymitis, meningitis, endocarditis, pyomyositis, pericarditis, and deep abscess. Diseases were taken into account only if the date of the first symptoms was after the date of ART initiation.

All care was free-of-charge, and patients were reimbursed for the cost of transportation without making any distinction between scheduled and unscheduled visits. In the study centres, participants were attended by nurses, physicians, and social workers who were dedicated full-time to the study. Patients with any severe symptom were attended to first, irrespective of whether the visit was unscheduled or scheduled.

Statistical analyses

All patients included in the 'ART initiation phase' of the Trivacan trial were eligible for the present study. They

were excluded from the analyses if they were HIV-2 infected, if they had undetectable viral load on ART initiation, or if they had an ongoing episode of severe morbidity at the time when they started ART. Baseline was the date of ART initiation. The date of the end of study was the date of the 18-month visit following ART initiation, or the date when the patient was randomized into the ART interruption strategies if less than 18 months after the date of ART initiation.

First, we estimated, overall and by baseline characteristics: the incidence of mortality, the incidence of severe morbidity, the Kaplan–Meier probability of reaching virological success of ART and the Kaplan–Meier probability of responding immunologically to ART. Severe morbidity was defined as all WHO stage 3 or 4-classifying morbidity events (with the exception of oral candidiasis). Virological success was defined as the first time when a viral load was measured as undetectable. Immunological response was defined as the first time when a gain in CD4 cell count of at least 50 cells/ μ l since baseline was observed. The trends for incidence of mortality and morbidity over time were tested using Poisson regression.

Second, we studied factors associated with death and with severe morbidity using a multivariate Cox proportional-hazard regression analysis. Baseline explicative variables were age, sex, body mass index, WHO clinical stage combined with past history of successfully treated tuberculosis (stage 1 or 2 versus stage 3 or 4 without tuberculosis past history versus stage 3 or 4 with tuberculosis past history), baseline haemoglobin, baseline CD4 cell count and baseline plasma HIV-1 viral load. Follow-up explicative variables were follow-up CD4 cell counts and follow-up viral loads (detectable versus undetectable). In a first set of analyses, only baseline variables were included in the multivariate model. In a second set of analyses, both baseline and follow-up variables were included in the model. For mortality analysis, severe morbidity was included in the second set of analyses as a time-independent explicative variable.

Finally, we studied whether severe morbidity was associated with virological and immunological outcomes. The association of each biological outcome with follow-up severe morbidity was studied using a multivariate Cox analysis, adjusting on all characteristics associated with the corresponding outcome with a $P < 0.20$ in univariate analysis.

For the morbidity incidence rate calculation and for the analyses of factors associated with morbidity, we only took into account the first event.

All Cox proportional-hazard models were checked for the proportional hazards condition.

Results

Patients and follow-up

Of the 840 adults enrolled in the Trivacan trial, 48 were excluded from the present study because they were infected with HIV-2 ($n = 16$), they had an undetectable viral load at baseline ($n = 9$), or they had a prevalent episode of tuberculosis at the time when they started ART ($n = 23$). The 792 patients who remained in analyses predominantly had a CD4 cell count > 200 cells/ μ l (71%) and were at WHO stage 1 or 2 (64%) (Table 1). During follow-up, 370 (47%) patients were randomized in the Trivacan trial at 7 months, 155 (20%) at 10 months, 51 (6%) at 13 months, 28 (3.5%) at 16 months, and 188 (24%) were never randomized. Of the latter, nine were lost-to-follow-up before study termination.

Causes of severe morbidity and mortality

During follow-up, 18 patients died (including eight with at least one documented episode of severe morbidity between inclusion and death) and 59 patients presented 65 episodes of severe morbidity. Of these episodes, 43

Table 1. Baseline and follow-up characteristics of the 792 patients.

Baseline characteristics	
Female, n (%)	606 (77%)
Age (years), median (IQR)	34 (29–40)
WHO clinical stage and past history of tuberculosis, n (%)	
Stage 1 or 2	505 (64%)
Stage 3 or 4 without past history of tuberculosis	229 (29%)
Stage 3 or 4 with past history of tuberculosis	58 (7%)
Body mass index (kg/m^2), median (IQR)	
$\leq 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$, n (%)	21.5 (19.5–23.7)
18.6–25 kg/m^2 , n (%)	118 (15%)
$> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, n (%)	177 (22%)
497 (63%)	
CD4 cell count (cells/μl), median (IQR)	
< 200 cells/ μ l, n (%)	252 (188–327)
200–349 cells/ μ l, n (%)	232 (29%)
≥ 350 cells/ μ l, n (%)	408 (52%)
152 (19%)	
Haemoglobin (g/l), median (IQR)	
< 90 g/l, n (%)	113 (102–123)
≥ 90 g/l, n (%)	64 (8%)
728 (92%)	
Plasma HIV-1 RNA ($\log_{10}$ copies/ml), median (IQR)	
$< 5 \log_{10}$ copies/ml, n (%)	5.01 (4.46–5.45)
$\geq 5 \log_{10}$ copies/ml, n (%)	387 (49%)
405 (51%)	
Initial ART regimen, n (%)	
ZDV 3TC EFV	710 (90%)
ZDV 3TC IDV/r	82 (10%)
Follow-up characteristics	
Cumulative follow-up time (person-years)	
693	
Follow-up time per patients (months), median (IQR)	
8.0 (7.0–13.2)	
Status on study termination	
Dead	18 (2%)
Alive and in active follow-up	765 (97%)
Lost to follow-up*	9 (1%)

ART, antiretroviral therapy; EFV, efavirenz; IDV/r, indinavir/ritonavir; IQR, interquartile range; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine.

*Lost to follow-up: last contact with study team > 1 day at study termination and no further vital status information until 30 September 2006.

(66%) were recorded for the first time at unscheduled visits versus 22 (34%) at scheduled visits.

The episodes of severe morbidity were invasive bacterial diseases (28 patients, 32 episodes), tuberculosis (23 patients, 25 episodes), and other WHO stage 3 or 4 classifying diseases (eight patients, eight episodes). The latter included isosporiasis ($n=1$), cerebral toxoplasmosis ($n=1$), Kaposi's sarcoma ($n=2$), unexplained chronic diarrhea ($n=2$), chronic genital herpes simplex virus infection ($n=1$) and cryptosporidiosis ($n=1$). The 32 episodes of bacterial diseases were 16 pneumonia, five isolated bacteraemia, four enteritis, three pyelonephritis, one pyomyositis, one deep abscess, one prostatitis and one salpingitis. At the time when the first bacterial episode occurred, the median last available CD4 cell count was 281 cells/ μ l [interquartile range (IQR), 197–406] and the median time since ART initiation was 3.0 months (IQR, 1.3–4.5). A pathogen was isolated in 18 of these 32 episodes, including in blood culture in 12 episodes. The 18 bacterial strains were *Streptococcus pneumoniae* ($n=6$), nontyphi *Salmonella* ($n=6$), *Escherichia coli* ($n=4$), *Staphylococcus aureus* ($n=1$) and *Enterobacter cloacae* ($n=1$). The 25 episodes of tuberculosis (definitive 68%), were pulmonary (64%), extra-pulmonary (24%), and both (12%). At the time when the first tuberculosis episode occurred, the median last available CD4 cell count was 235 cells/ μ l (IQR, 167–315) and the median time since ART initiation was 3.7 months (IQR, 0.5–5.4).

In the 18 patients who died, a cause of death could be identified in nine cases: tuberculosis ($n=3$), cerebral toxoplasmosis ($n=1$), Kaposi's sarcoma ($n=1$), isolated bacteraemia ($n=1$), malaria ($n=1$), cardiac insufficiency ($n=1$) and trauma ($n=1$). Of the remaining nine patients, three died with symptoms of undiagnosed origin (one pleuritis, one unexplained chronic diarrhea, one acute unexplained fever), and the other six died at home or elsewhere without having attended the care centre before death.

Overall incidence and risk factors of severe morbidity and mortality

During the entire follow-up, the incidence of severe morbidity was estimated at 10.6/100 patient-years (P-Y) [95% confidence interval (CI), 8.10–13.10] overall and 13.3/100 P-Y, 9.5/100 P-Y and 7.9/100 P-Y in patients with pre-ART CD4 cell count <200, at 200–350 and >350 cells/ μ l, respectively.

The incidence of death was estimated at 2.6/100 P-Y (95% CI 1.5–4.1) overall, and 5.0/100 P-Y, 1.7/100 P-Y, and 0.0/100 P-Y in patients with pre-ART CD4 cell count <200, at 200–350 and >350 cells/ μ l, respectively.

Figure 1 shows the incidence of severe morbidity (Fig. 1a) and mortality (Fig. 1b) by baseline characteristics. In

univariate analysis, both mortality and severe morbidity were significantly associated with body mass index, haemoglobin, and WHO clinical stage. In addition, mortality was significantly associated with baseline CD4 cell count although the association between severe morbidity and CD4 cell count did not reach significance, and severe morbidity was significantly associated with baseline viral load level whereas the association between mortality and baseline viral load did not reach significance.

Tables 2 and 3 show the results of the multivariate analysis of the association between severe morbidity or mortality with baseline characteristics on the one hand and with follow-up characteristics (adjusting on baseline characteristics) on the other hand. As shown in these tables, severe morbidity was independently associated with an advanced baseline WHO stage, a low baseline haemoglobin, a high pre-ART viral load, a low follow-up CD4 cell count and a persistently detectable viral load during follow-up. When considering separately the main groups of severe morbidity, the two variables most strongly associated with the risk of tuberculosis were a past history of tuberculosis and a low follow-up CD4 cell count, whereas the variable most strongly associated with severe bacterial diseases was a high pre-ART viral load (Table 2). Mortality was independently associated with a low baseline body mass index, a low baseline or follow-up CD4 cell count, a persistently detectable viral load during follow-up, and the occurrence of at least one episode of severe morbidity during follow-up (Table 3). There was no significant association between age or sex and mortality or severe morbidity.

Evolution of morbidity and mortality over time

During the first, second and third quarter following ART initiation, the overall incidence of severe morbidity was 16.6 (95% CI, 10.9–22.4), 10.2 (95% CI, 6.1–15.9) and 6.6/100 P-Y (95% CI, 2.8–12.9), respectively (trend over time: $P=0.03$), and the incidence of mortality was 3.1 (95% CI, 1.1–6.6), 1.0 (95% CI, 0.1–3.7) and 1.5/100 P-Y (95% CI, 0.2–5.5), respectively (trend over time: $P=0.33$). Figure 2 shows the evolution in time of the incidence of mortality, overall severe morbidity, tuberculosis and bacterial diseases since ART initiation. The incidence rate of morbidity was 25.2 (first quarter), 13.2 (second quarter) and 4.7/100 P-Y (third quarter) in patients with pre-ART CD4 cell count <200 cells/ μ l (trend over time: $P=0.02$), 15.1 (first quarter), 8.3 (second quarter) and 8.2/100 P-Y (third quarter) in patients with pre-ART CD4 cell count at 200–349 cells/ μ l (trend over time: $P=0.27$) and 8.0 (first quarter), 10.9 (second quarter) and 5.6/100 P-Y (third quarter) in patients with pre-ART CD4 cell count ≥ 350 cells/ μ l (trend over time: $P=0.80$).

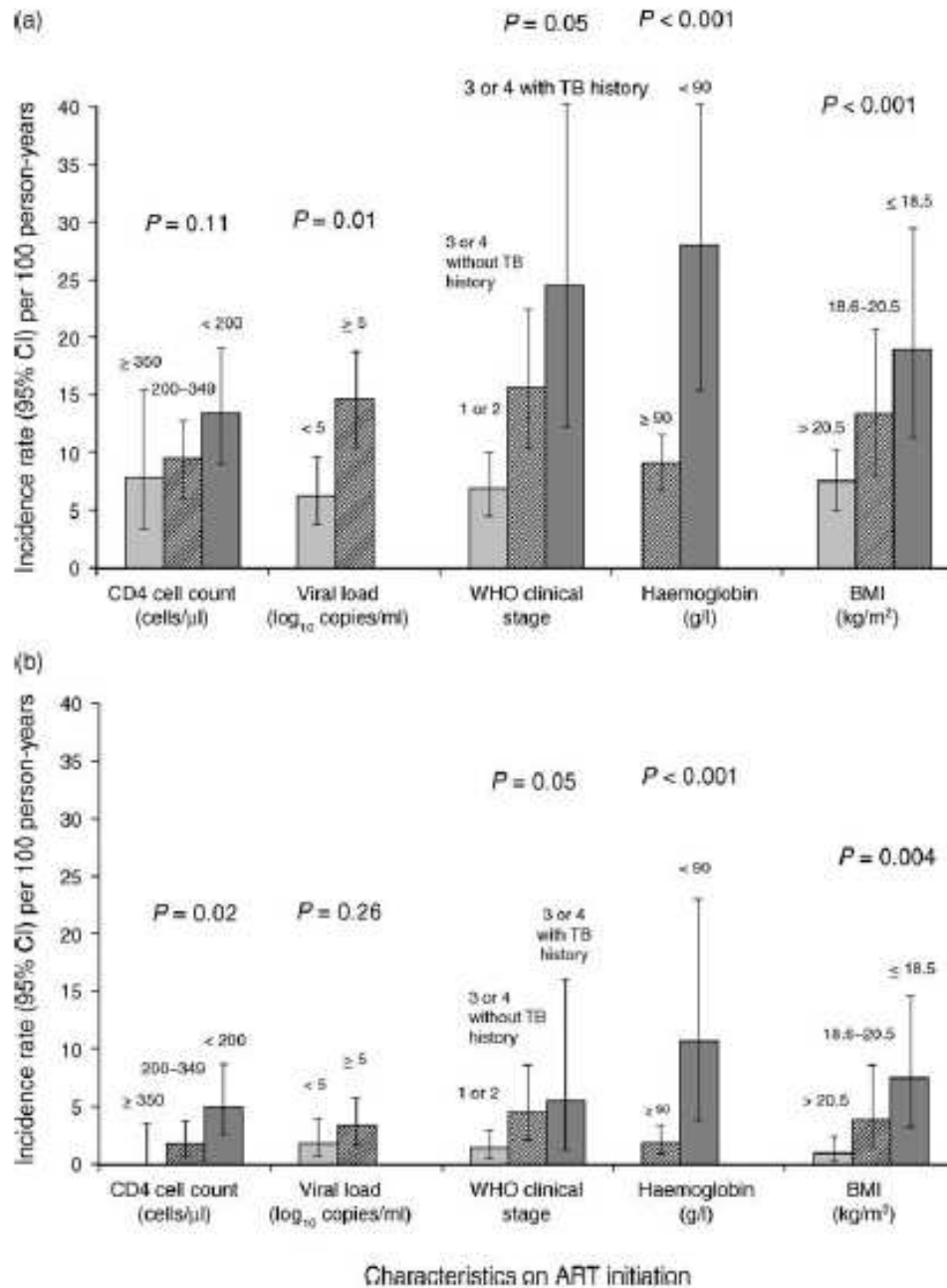


Fig. 1. Incidence of (a) severe morbidity and (b) mortality while on antiretroviral therapy (ART) according to pre-ART characteristics. BMI, body mass index; CI, confidence interval; TB, tuberculosis. Lines on the bars show the 95% confidence interval. The *P* values shown in the figure are those of the univariate analyses; results of the multivariate analysis for severe morbidity are shown in Table 2 and results of the multivariate analysis for mortality are shown in Table 3.

Association between severe morbidity and virological or immunological outcomes

The probability of reaching viral load undetectability at least once was estimated at 0.82, 0.95 and 0.97 at 6, 12 and 18 months, respectively. In multivariate analysis, patients who had at least one severe morbidity event during follow-up had an adjusted hazard ratio of reaching viral load undetectability of 0.68 (95% CI, 0.51–0.91, $P = 0.01$). Of the 59 patients with at least one episode of severe morbidity, 41 had their first episode before viral load undetectability

was noticed, and 18 had their first episode after having reached viral load undetectability at least once.

The probability of having a gain in CD4 cell count > 50 cells/ μ l since baseline at least once was estimated at 0.79, 0.94 and 0.96 at 6, 12 and 18 months, respectively. In multivariate analysis, patients who had at least one severe morbidity event during follow-up had an adjusted hazard ratio of reaching a gain in CD4 > 50 cells/ μ l of 0.64 (95% CI, 0.48–0.85; $P = 0.002$).

Table 2. Factors associated with the risk of overall severe morbidity, tuberculosis, and invasive bacterial diseases after ART initiation: multivariate Cox hazards proportional regression analysis.

	Overall severe morbidity		Bacterial diseases		Tuberculosis	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Baseline^a						
WHO staging and TB history versus stage 1 or 2		0.01		0.49		0.01
Stage 3 or 4 without past history of TB	1.72 (1.01–2.94)	0.05	1.62 (0.73–3.59)	0.24	1.59 (0.63–4.02)	0.33
Stage 3 or 4 with past history of TB	2.78 (1.38–5.61)	0.004	1.45 (0.41–5.14)	0.56	4.73 (1.70–13.13)	0.003
Haemoglobin < 90 versus ≥ 90 g/l	2.11 (1.13–3.94)	0.02	1.19 (0.39–3.59)	0.76	4.35 (1.72–10.97)	0.002
Viral load > 5 versus ≤ 5 log ₁₀ copies/ml	1.82 (1.06–3.12)	0.03	3.73 (1.38–10.08)	0.009	2.25 (0.90–5.59)	0.08
Body mass index		0.16		0.32		0.22
≤ 18.5 versus > 20.5 kg/m ²	1.68 (0.91–3.08)	0.09	1.74 (0.73–4.15)	0.21	0.71 (0.21–2.35)	0.57
18.6–20.5 versus > 20.5 kg/m ²	1.54 (0.87–2.74)	0.14	0.80 (0.41–1.54)	0.66	1.83 (0.77–4.37)	0.17
CD4 cell count		0.67		0.69		0.70
< 200 versus > 350 cells/μl	1.36 (0.61–3.05)	0.45	1.64 (0.46–5.89)	0.45	0.67 (0.19–2.37)	0.54
200–350 versus > 350 cells/μl	1.12 (0.51–2.46)	0.77	1.27 (0.36–4.49)	0.71	0.97 (0.31–3.05)	0.96
Follow-up^b						
Follow-up CD4 cell count		0.008		0.49		0.01
< 200 versus > 350 cells/μl	2.90 (1.44–5.85)	0.003	1.57 (0.56–4.43)	0.39	4.50 (1.45–13.97)	0.009
200–350 versus > 350 cells/μl	1.42 (0.76–2.65)	0.27	0.90 (0.37–2.19)	0.81	1.42 (0.48–4.17)	0.52
Follow-up viral load. Detectable versus undetect	2.41 (1.26–4.62)	0.008	2.45 (0.87–6.91)	0.09	2.38 (0.81–6.97)	0.11

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; TB, tuberculosis; WHO, World Health Organization.

^aFor baseline variables, results shown are those of the multivariate model including only baseline variables.^bFor follow-up variables, results shown are those of the multivariate model including baseline variables and follow-up variables.

Discussion

Our patients started ART with a much more moderate level of pre-ART immunosuppression in comparison with the vast majority of adults who have been starting ART in sub-Saharan Africa in recent years [4–6,8,15–22]. They were followed under cohort procedures with a standardized documentation of all morbidity events and a low rate of loss-to-follow-up.

The ART-LINC team previously reported that patients starting ART in low-income settings had a higher hazard

of mortality than those starting ART in high-income settings during the first few months following ART initiation [4]. In our study, the rapidly declining rate over time of tuberculosis and invasive bacterial diseases may partly explain these findings.

Our patients were followed under trial conditions, with all care free of charge. The rate of mortality would have probably been higher if these patients had been followed-up in field conditions. Despite optimal conditions of access to care, the rate of mortality was not null in patients with pre-ART CD4 cell count at 200–350 cells/μl.

Table 3. Factors associated with the risk of mortality after antiretroviral therapy (ART) initiation: multivariate Cox hazards proportional regression analysis.

	Mortality	
	HR (95% CI)	P
Baseline^a		
WHO staging and TB history versus stage 1 or 2		0.30
Stage 3 or 4 without past history of TB	2.05 (0.68–6.13)	0.20
Stage 3 or 4 with past history of TB	2.67 (0.65–11.00)	0.17
Haemoglobin < 90 versus ≥ 90 g/l	2.66 (0.92–7.72)	0.07
Viral load > 5 versus ≤ 5 log ₁₀ copies/ml	1.04 (0.38–2.87)	0.94
Body mass index		0.04
≤ 18.5 versus > 20.5 kg/m ²	4.74 (1.33–16.90)	0.02
18.6–20.5 versus > 20.5 kg/m ²	4.11 (1.15–14.68)	0.03
CD4 cell count < 200 versus > 200 cells/μl ^b	2.77 (1.00–7.63)	0.05
Follow-up^c		
Follow-up CD4 cell count < 200 versus > 200 cells/μl	6.13 (2.18–17.26)	< 0.001
Follow-up viral load. Detectable versus undetectable	6.57 (1.90–22.80)	0.003
Follow-up severe morbidity	6.79 (2.42–19.07)	< 0.001

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; TB, tuberculosis.

^aFor baseline variables, results shown are those of the multivariate model including only baseline variables.^bAs there was no death in patients with baseline CD4 cell count > 350 cells/μl, baseline CD4 cell count had to be used in two classes for mortality analyses.^cFor follow-up variables, results shown are those of the multivariate model including baseline variables and follow-up variables.

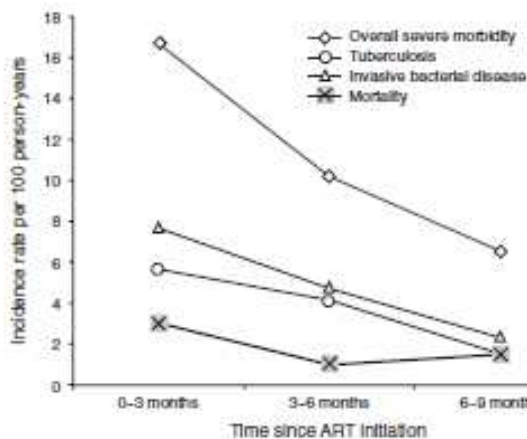


Fig. 2. Incidence of severe morbidity by time since antiretroviral therapy (ART) initiation.

Furthermore, even if most patients who experienced severe morbidity did not die, the occurrence of at least one severe morbidity event after ART initiation was significantly associated with impaired medium-term immunological and virological outcomes. These data suggest that starting ART before the CD4 cell count drops below 350 cells/ μ l in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire may prevent short-term mortality on ART and improve short term immunological and virological treatment outcomes by reducing the rate of severe morbidity.

Data from CD4-guided, trials of structured treatment-interruption strategies performed in industrialized and low-resource countries showed that patients 'off' ART had higher severe morbidity and mortality rates than those 'on' ART, even at CD4 cell counts higher than those currently recommended in international guidelines for ART initiation [9,23]. This led some experts to suggest that the issue of 'when to start ART' should be rapidly addressed through trials comparing the current starting criteria with earlier criteria [24]. The spectrum of HIV-morbidity in sub-Saharan Africa gives specific arguments to suggest that ART should be started earlier than currently recommended. In a cohort study of HIV-infected, untreated adults in South Africa, the risk of AIDS in patients with a CD4 cell count at 250–350 cells/ μ l was 1.9 times greater than the risk previously reported from European cohorts [25]. In sub-Saharan Africa before the ART era, the rates of HIV-associated tuberculosis and invasive bacterial diseases and, consequently, the rate of severe morbidity at early stages of immunosuppression, were shown to be higher than in high-income countries. The high rate of bacterial diseases, among others, led WHO experts to recommend that cotrimoxazole prophylaxis should be started earlier in Africa than in industrialized countries [26–28]. In this context of early severe morbidity, starting ART at an earlier stage of immunosuppression would be logical.

To refine the criteria for starting ART in Africa, the pre-ART factors associated with the outcomes need to be better documented, in order to treat first and foremost patients who will be at higher risk of failing treatment. The CD4 cell count is not the only pre-ART factor to predict the events occurring after ART initiation. In our study, patients with low haemoglobin level, low body mass index and advanced WHO stage were at higher risk of dying and/or developing severe morbidity, as previously reported by others [4,5,16–18]. The CD4 cell count and plasma viral load measurements performed after ART initiation were stronger risk factors for the on-ART severe morbidity and mortality than the pre-ART CD4 cell count and viral load values, even during the first year of treatment [8,29,30]. A high plasma viral load was more strongly associated with the occurrence of severe bacterial diseases than with the occurrence of tuberculosis. Finally, a past episode of successfully treated tuberculosis before ART initiation was independently associated with the risk that a new episode of tuberculosis would occur once ART has been started. This is the second time that an association between past history of tuberculosis and incident tuberculosis on ART has been reported in Côte d'Ivoire [14]. Interestingly, though, such an association was not found in other studies performed in South Africa [8,31]. There could be two explanations for this divergence. First, the history of tuberculosis is not an easy variable to record exhaustively in routine care conditions [32]. The longer the time since a past episode of tuberculosis occurred, the higher the risk that a patient may omit to declare it but also the higher the risk that a relapse may occur [8]. Second, in the local context of tuberculosis care, for example, the percentage of patients who self-administer their antituberculosis treatment in comparison with the percentage of those who receive directly observed therapy, may lead tuberculosis to be more likely to relapse on ART in some settings compared with others [33,34].

The main limit of our study was that patients who reached criteria for ART success after 7 months were randomized into the Trivacan trial and therefore left the study. Thus, after 7 months, the follow-up of the healthier patients was censored whereas the sickest patients remained in follow-up. This could have led to an overestimation of the mortality and morbidity rates after 7 months. If no follow-up censoring had been made, the decreasing rate of mortality and morbidity over time would have probably been even more marked.

In conclusion, this large cohort study of the mortality and morbidity in adults who started ART at intermediate stages of immunosuppression in West Africa gives new arguments to reinforce the hypothesis that, in this region, ART should be started before the CD4 cell count drops below 350 cells/ μ l. Further studies should assess whether patients with low BMI, low haemoglobin, high viral load, clinical stage 3 or past history of active tuberculosis should start ART earlier.

Acknowledgements

We would like to thank Joanna Orne-Gliemann (INSERM U593) for her grammatical and editing contributions.

Contributors: R. Moh, C. Danel, X. Anglaret, E. Bissagnene and R. Salamon sought funding for the study and were responsible for overall study coordination. E. Messou, C. Seyler, A. Anzian, Y. Abo and S. Eholié were responsible for clinical care of patients at the study centre. T. Ouassa led all biological aspects. D. Gabillard was the study statistician. X. Anglaret, R. Moh, D. Gabillard and C. Danel drafted the manuscript, which all authors subsequently reviewed, edited and approved.

Sponsorship: This study was supported by the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS, Paris, France, grant ANRS 12136), and the Ivorian Ministry of Public Health within the collaborative programme PAC-CI.

References

- PEPFAR. Latest 2007 PEPFAR Treatment Results, 3/31/2007. <http://www.pepfar.gov/press/85520.htm> [Accessed 21 August 2007].
- The Global Fund to fight AIDS team. *Partners in Impact - Results Report 2007*; <http://www.theglobalfund.org/en/files/about/replenishment/oslo/Progress%20Report.pdf> [Accessed 21 August 2007].
- WHO/UNAIDS/UNICEF. *Towards Universal Access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report, April 2007*. http://www.who.int/hiv/mediacentre/universal_access_progress_report_en.pdf [Accessed 21 August 2007].
- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; **367**:817-824.
- Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, Gueye NF, Gueye PM, Laniece I, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS* 2006; **20**:1181-1189.
- Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Touré S, Danel C, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003; **8**:385-393.
- Lawn SD, Bekker LG, Myer L, Orrell C, Wood R. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS* 2005; **19**:2050-2052.
- Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 2006; **20**:1605-1612.
- 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**:1981-1989.
- Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenai H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (Predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **42**:29-35.
- Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005; **10**:615-624.
- Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription - PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol* 2005; **43**:2709-2717.
- Anglaret X, Messou E, Ouassa T, Touré 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**:575-584.
- Seyler C, Touré S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis following antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**:123-127.
- Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006; **367**:1335-1342.
- Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA* 2006; **296**:782-793.
- Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **38**:14-17.
- Zachariah R, Fitzgerald M, Massagui M, Pasulani O, Amould L, Makombe S, et al. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *AIDS* 2006; **20**:2355-2360.
- Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006; **20**:1163-1169.
- Weidle PJ, Wamai N, Solberg P, Liechty C, Sendagala S, Were W, et al. Adherence to antiretroviral therapy in a home-based AIDS care programme in rural Uganda. *Lancet* 2006; **368**:1587-1594.
- Wester CW, Kim S, Bussmann H, Avalos A, Ndwapu N, Peter TF, et al. Initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1C-infected adults in a public sector treatment program in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **40**:336-343.
- Coetzee D, Hildebrand K, Boule A, Maartens G, Louis F, Labatula V, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004; **18**:887-895.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; **355**:2283-2296.
- 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*. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf> [Accessed 21 August 2007].
- Badri M, Lawn S, Wood R. Short-term risk of AIDS or death in people infected with HIV-1 before antiretroviral therapy in South Africa: a longitudinal study. *Lancet* 2006; **368**:1254-1259.
- World Health Organization. *WHO expert consultation on cotrimoxazole prophylaxis in HIV infection. WHO technical report series. Reference number: WHO/HIV/2006.01*. <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/cts/en>
- Mermin J, Lule J, Bwari JP, Malamba S, Downing R, Ransom R, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality, CD4-cell count, and viral load in HIV infection in rural Uganda. *Lancet* 2004; **364**:1428-1434.
- Anglaret X, Chêne G, Attia A, Touré S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; **353**:1463-1468.
- Lawn SD, Myer L, Harling G, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Determinants of mortality and nondeath losses from an antiretroviral treatment service in South Africa: implications for program evaluation. *Clin Infect Dis* 2006; **43**:770-776.
- Anastos K, Barton Y, Cohen MH, Greenblatt RM, Minkoff H, Levine A, et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2004; **140**:256-264.

31. Lawn SD, Badri M, Wood R. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment [letter]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**:1348; author reply 1348–1349.
32. Harries AD, Hargreaves NJ, Kwanjana JH, Salaniponi FM. Relapse and recurrent tuberculosis in the context of a national tuberculosis control programme. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94**:247–249.
33. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of antituberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; **4**: 409–413.
34. Frieden TR. Lack of directly observed treatment affects tuberculosis relapse rates [letter]. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**:359; author reply 359.

2.1.4 Fin des années 2000 : la précocité

Les résultats des essais d'ITP ont amorcé un mouvement désormais irréversible vers des recommandations de traitement de plus en plus précoces. Celles-ci se renforceront au fur et à mesure que seront publiés des résultats de sous-études de l'essai SMART, notamment concernant les marqueurs de l'inflammation (236), d'analyses de cohortes intégrant des méthodes limitant les biais possibles (197, 237, 238) et d'accumulation de données qui laissent à penser que la réplication virale et l'activation immune, quelle que soit le niveau de CD4, a des effets délétères à long terme pour l'organisme (239, 240) et sont fortement associées au développement de pathologies non-classant Sida telles que les cancers de poumons, les cancers anaux et les lymphomes hodgkiniens (241-243) ou certaines atteintes rénales (244), hépatiques (245) ou cardio-vasculaires (246).

Ainsi, des données sont publiées montrant que, (i) au-dessus de 350 CD4/mm³, la mortalité reste plus qu'élégée qu'en population générale (247), (ii) le risque de développer des cancers non-classant SIDA est plus élevé lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ pendant un an ou plus (248), (iii) les marqueurs de l'inflammation (par exemple interleukine 6 et D-dimères) sont prédictors de la mortalité, même à taux élevé de CD4, et sont étroitement corrélés à la charge virale plasmatique (249), et (iv) le maintien de taux de CD4 à plus de 500/mm³ peut entraîner une espérance de vie normale grâce à la prévention des dommages associés à une activation immunitaire prolongée (250). En outre, des études de cohorte suggèrent que ceux qui commencent les ARV avec un nombre de CD4 entre 200/mm³ et 350/mm³ ont des taux d'incidence plus bas de pathologies classant SIDA et sont plus susceptibles d'obtenir une suppression maximale de la réplication virale et un nombre plus élevé de CD4 que ceux qui initient le traitement à des taux de CD4 plus bas (195-197, 238, 250-256).

Enfin, entrent aussi en considération l'arrivée de traitements moins toxiques, plus efficaces avec moins de comprimés à prendre (257-261), et moins de risque d'émergences de résistance aux ARV (261, 262).

En 2006 (263), l'International AIDS Society (IAS) recommande encore qu'un traitement soit débuté « quand les CD4 sont en deçà de 350/mm³ », et en tout état de cause « avant qu'ils n'atteignent 200/mm³ ». Mais très vite ces recommandations changent :

- dès 2008 (264), la recommandation devient fermement de débuter dès 350/mm³ chez tout le monde, et potentiellement avant 350/mm³ de façon « individualisée », chez des patients ayant des co-morbidités ou des risques de progression vers la morbidité associée au VIH « SIDA ou non SIDA », et qui sont prêts à débuter le traitement. Parmi les facteurs de risques figurent encore la charge virale au dessus de 100 000 copies/ml et la chute des CD4 >100 cellules/mm³ par an. Parmi les co-morbidités indiquant le début précoce du traitement figurent désormais les hépatites actives B ou C, les risques cardiovasculaires, et les néphropathies associées au VIH.
- en 2010, le seuil recommandé par l'IAS pour débuter les traitements chez les personnes asymptomatiques monte à 500 CD4/mm³ (265). Pour expliquer cette remontée, on ne retrouve aucune donnée nouvelle décisive, simplement un consensus croissant vers le traitement précoce. Il n'existe notamment aucune donnée nouvelle provenant d'essais randomisés. Les nouvelles analyses issues de cohorte donnent même à ce sujet des indications contradictoires, qui reflètent autant la complexité croissante des analyses prenant en compte les facteurs de confusion possibles (et notamment les biais d'indication et les questions d'inférence causale) (184, 266, 267). Ainsi, dans une analyse sur 17517 adultes asymptomatiques infectés par le VIH (184), l'initiation des ARV à un

taux de CD4 $>500/\text{mm}^3$ ou entre 351 et $500/\text{mm}^3$ réduit la mortalité de 94% et 69%, respectivement, par rapport aux personnes non traitées à niveau de CD4 identique chez qui le traitement était différé jusqu'à ce que les CD4 passent en dessous des seuils de 500 et $350/\text{mm}^3$. Dans une analyse de 62760 personnes dans 12 cohortes, la réduction de la mortalité était de 23% et 45% pour ceux traités avec des CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ et 350 à $500/\text{mm}^3$, respectivement (267). Dans une autre analyse réalisée sur 24444 patients provenant de 18 cohortes (266), le fait de différer le traitement jusqu'à ce que les CD4 soient compris entre $251-350/\text{mm}^3$ était associé à des taux plus élevés de SIDA et de décès (RR =1,28, IC95% : 1,04-1,57) comparé à un début plus précoce entre 351- $450/\text{mm}^3$.

En 2010, la situation est donc la suivante : en moins de 4 ans on est passé d'un seuil situé entre 200 et $350/\text{CD4}/\text{mm}^3$, puis à $350/\text{CD4}/\text{mm}^3$, puis à $500/\text{CD4}/\text{mm}^3$, avec de plus en plus de situations dans lesquelles il est recommandé de ne pas attendre $500/\text{CD4}/\text{mm}^3$ pour initier les ARV (265), parmi lesquelles : une diminution rapide du taux de CD4 ($100/\text{mm}^3$ par an), une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml, un stade clinique B ou C, un âge supérieur à 60 ans, une grossesse, une hépatite active à VHB ou VHC, une maladie rénale associée au VIH, un risque cardiovasculaire élevé, une primo-infection symptomatique, etc.

Dans cette progression vers la précocité dont les arguments paraissent très solides, on hésite encore à recommander le traitement chez tout le monde. Si les bénéfices potentiels du traitement précoce sont nets, et les risques (notamment de toxicité) beaucoup moins inquiétants que quelques années auparavant, la communauté scientifique aimerait bien pouvoir disposer d'arguments en termes de bénéfices/risques avec un niveau de preuve élevé.

Il manque pour cela des résultats d'essais randomisés.

2.2 Enjeux collectifs de la question « quand commencer »

2.2.1 Les bénéfices sur la réduction de la transmission du VIH

A la fin des années 2010, un argument nouveau vient s'ajouter au débat déjà complexe sur la question « quand commencer » : c'est celui qui consiste à dire que le traitement ARV n'a pas seulement des effets bénéfiques individuels pour la personne qui le prend, mais qu'il peut aussi avoir des bénéfices collectifs en ce sens qu'il diminue probablement fortement le risque de transmission du VIH : dès lors qu'une personne traitée contrôle efficacement sa répllication virale, elle est en effet potentiellement beaucoup moins à risque de transmettre le virus à un éventuel partenaire non infecté.

En 2002, Quinn et collaborateurs. (268) rapportent les résultats d'une étude à base communautaire dans un district rural de l'Ouganda, dans laquelle ils ont identifié 415 couples sérodiscordants (un partenaire est VIH-1-positif et l'autre VIH-1-négatif) et les ont suivis pendant 30 mois. L'incidence de l'infection VIH-1 chez les partenaires initialement séronégatifs a été évaluée à 11,8/100 personne-années, et le niveau de charge virale plasmatique a été le facteur le plus fortement associé au risque de transmission dans le couple. Deux ans plus tard quand Velasco-Hernandez (269) prédit à partir d'un modèle que les ARV pourraient éradiquer l'épidémie du VIH, cela paraît irréaliste. Dans les années suivantes, les preuves s'accumulent pourtant sur l'association du risque de transmission du VIH à la charge virale plasmatique, et sur l'effet protecteur potentiel du traitement ARV sur la transmission (270). Entre autre, une méta-analyse (271) compilant toutes des données d'études observationnelles (11 cohortes, 5021 couples hétérosexuels, 461 cas de transmission du VIH) montre une réduction de la transmission du virus de 92% chez les couples sous ARV comparé aux couples sans ARV (de 5,64 à 0,46/100 personnes-années). A la fin des années 2000, un

modèle se base sur la diminution du risque de transmission lors du contrôle de la virémie pour prédire un effet potentiellement spectaculaire du traitement ARV à large échelle sur l'évolution de l'épidémie (177). On parle alors d'extinction théoriquement possible de l'épidémie du VIH grâce au traitement ARV (177, 272). Même s'il s'agit d'un modèle très théorique, faisant des hypothèses optimistes, l'opinion scientifique est alors mûre pour examiner le bénéfice collectif des traitements ARV sur la transmission, et l'intégrer dans le débat sur « quand commencer les ARV » (273).

Ce mélange des deux questions « quand commencer », et « comment utiliser le traitement ARV pour réduire la transmission » n'est d'ailleurs pas sans risque : si l'extinction de l'épidémie est théoriquement possible, elle ne peut s'obtenir que si on traite tout le monde sans distinction, voire même sans se poser la question du bénéfice/risque individuel. Dans les pays industrialisés, se rajoute à ce débat sur l'effet préventif des traitements curatifs celui d'une autre intervention : la prophylaxie post-exposition (274, 275), puis la prophylaxie pré-exposition (276-278).

Enfin, en 2011, les résultats d'un essai randomisé confirment de façon spectaculaire les estimations des études antérieures concernant l'effet préventif des ARV. C'est l'essai HPTN052 (279) mené dans neuf pays sur 1763 couples sérodiscordants (dont 54% des sujets étaient originaires d'Afrique sub-Saharienne, et 50% des partenaires infectés étaient des hommes). Les sujets infectés par le VIH-1 avec un taux de CD4 entre 350 et 550 /mm³ ont été randomisés pour recevoir les ARV soit immédiatement (traitement précoce) ou après une baisse des CD4 ou l'apparition de symptômes liés au VIH (traitement différé). Le critère de jugement principal épidémiologique était la transmission du VIH au partenaire séronégatif. Le critère de jugement principal clinique était la première apparition de la tuberculose pulmonaire, une infection bactérienne sévère, un événement classant OMS stade 4, ou le décès. Dans cet essai, 39 transmissions du VIH-1 ont été observées (taux d'incidence de 1,2 pour 100 personne-années, IC95% : 0,9 à 1,7), dont 28 avec des souches provenant du partenaire infecté (incidence : 0,9 pour 100 personne-années, IC95% : 0,6 à 1,3). Sur les 28 cas de transmissions, seulement une s'était produite dans le bras traitement précoce (hazard ratio: 0,04; IC95% : 0,01 à 0,27; P <0,001). La présence d'une charge virale relativement élevée était liée à un risque accru de transmission du VIH (Hazard Ratio = 2,85; IC95% : 1,51-5,41, pour une augmentation d'1 log₁₀ de la charge virale initiale).

Après ces résultats encourageants, de nombreuses questions se posent à propos de ce qu'on appelle désormais le traitement ARV à visée préventive (Treatment As Prevention, ou TasP en anglais) :

- La crainte de modifications des comportements notamment des comportements sexuels à risque. En 2004, *Crepaz et collaborateurs*. (280) avaient montré dans une revue de la littérature qu'il n'y avait pas d'augmentation des comportements sexuels à risque chez les personnes recevant un traitement ARV comparé à ceux n'en recevant pas. Par contre, il y avait une forte probabilité de rapports sexuels non protégés chez les individus qui croyaient à l'effet préventif des ARV. En Ouganda par contre (281), les comportements sexuels à risque étaient réduits de 70% chez les patients traités après 6 mois sous ARV. Comme le mentionne *Cohen*, l'essai HPTN052 a été une véritable « odyssée éthique » (282) face à tous les problèmes rencontrés de ce type (dont la question du « pack de prévention » offert) qui auraient pu le compromettre. L'association Act Up au vu des résultats de l'essai HPTN 052 et non sans méconnaître leur caractère encourageant dans la lutte contre le SIDA et leur portée sur le plan populationnel, recommanda de ne pas céder au sensationnel et au triomphalisme qui pourrait entraîner un relâchement de l'usage du préservatif (283).

- La difficulté à inclure dans une éventuelle intervention à large échelle les populations les plus vulnérables, qui peuvent également être celles qui transmettent le plus le VIH (284);
- Les obstacles à des dépistages de masse et au lien entre dépistage et prise en charge, qui peuvent être le fait des patients eux-mêmes, de la communauté, du milieu médical, de l'insuffisance de moyens ou d'infrastructures (285) ;
- Les risques qu'un traitement « trop précoce » chez des personnes asymptomatiques qui n'en ressentent pas le besoin entraîne une mauvaise adhésion, avec des conséquences en termes de mauvaise observance, puis de résistance (273, 286).
- Les questions de coût, de coût-efficacité, et de priorisation. Faut-il consacrer les fonds existants à des traitements précoces, ou à des traitements plus tardifs, sachant que la couverture est encore loin d'être satisfaisante pour les personnes en stade avancé et ayant besoin d'un traitement? (9)
- Et enfin, la question centrale qui a été traitée dans les paragraphes précédents : existe-t-il plus de risques que de bénéfices individuels à débiter le traitement ARV très tôt ? Il est en effet difficile d'imaginer qu'une intervention collective puisse être mise en œuvre sous l'argument qu'elle entraîne des bénéfices pour la communauté si le rapport bénéfice/risque individuel pour les personnes qui vont prendre le traitement n'est pas établi (287).

C'est ici que la question « TasP » rejoint la question « quand commencer » par deux aspects : (i) la première ne pourra avoir un avenir que si la réponse à la deuxième montre un rapport bénéfice/risque favorable aux traitements très précoces ; (ii) les deux questions soulèvent encore des problèmes dont la résolution passe par la conduite d'essais randomisés. Il y a à ce jour six grands essais randomisés sur la question « TasP » en cours ou sur le point de démarrer (cinq en Afrique et un aux Etats-Unis) (288, 289).

Sur le plan coût-efficacité et des projections des bénéfices et risques à long terme, les approches « TasP » et « quand commencer » doivent désormais être étudiées ensemble, puisque les bénéfices individuels et collectifs potentiels s'additionnent. *Granich* et collaborateurs. (290) par le biais d'une modélisation des données sud-africaines ont ainsi obtenu des estimations encourageantes qui combinent les deux aspects. En posant comme hypothèse que 90% des 15-49 ans étaient testés, avec 4 scénarii de mise en route des ARV ($CD4 < 200/mm^3$, $CD4 < 350/mm^3$, $CD4 < 500/mm^3$ et $CD4$ à n'importe quel seuil), et en prenant comme critères de jugement le décès, les « DALYs » (Disability Adjusted LifeYears, se définissant comme le nombre d'années perdues à cause d'une mauvaise santé, d'un handicap ou d'une mort précoce), les nouvelles infections à VIH, et les coûts, ils ont estimé les résultats suivants :

- si les ARV étaient largement prescrits à moins de $350 CD4/mm^3$, on aurait dans les 40 ans suivants une baisse de 15% des décès cumulés, une baisse de 14% des DALYs, une baisse de 15% du nombre de nouveaux cas transmis de VIH (soit en chiffre absolu 1,3 millions d'infections de moins), et une baisse des coûts de 3,9 milliards de dollars, avec un seuil de rentabilité dès 2013.
- si les ARV étaient prescrits à tout le monde quel que soit le chiffre de $CD4$, on aurait dans les 40 ans suivants une baisse de 23% des décès cumulés, de 38% des DALYs, une baisse de 45% du nombre de nouveaux cas transmis de VIH (soit en chiffre absolu 3,3 millions infections en moins), et une baisse des coûts de 10 milliards de dollars, avec un seuil de rentabilité en 2023.

Les grands enjeux qui ressortent de cette modélisation si l'on veut que la réalité rattrape la fiction sont le dépistage précoce du VIH, l'adhérence et la rétention dans les soins.

Ces données avaient été mentionnées par *Kahn* un an auparavant (272), qui se posait à juste titre la question du coût-efficacité de cette stratégie à long terme vu le coût annuel des ARV (600 dollars par personne et par an). Cet auteur analyse ainsi cet aspect coût-efficacité dans son travail :

- Le début précoce des ARV entraînera des coûts supplémentaires : les ARV de première ligne, les examens biologiques, le travail supplémentaire du personnel, les effets indésirables, un taux plus élevé de passage en seconde et troisième ligne, *etc.*
- Mais la réduction des incidences de morbidité et à plus long terme de la mortalité devraient faire baisser ces coûts additionnels.

L'accessibilité gratuite aux ARV dans plusieurs pays Africains pour des personnes vivant avec le VIH ne doit pas faire perdre de vue le fait que derrière cet écran de fumée se cachent des pays donateurs et des bailleurs de fonds. Ces derniers les achètent auprès des firmes pharmaceutiques qui elles ne donnent pas encore dans la philanthropie, et ce dans un contexte de crise économique mondiale.

En Côte d'Ivoire, malgré les conclusions d'un atelier des experts cliniciens ivoiriens en juillet 2010 recommandant de suivre les directives de l'OMS concernant le début des ARV à moins de 350 CD4/mm³, il a fallu attendre mai 2012 pour que le décret d'application soit signé par le gouvernement ivoirien. Tout se passe comme si ce dernier, bien qu'adhérent au principe, ne pouvait décider de son application de façon unilatérale sans le feu vert des bailleurs.

« La main qui donne est également celle qui ordonne... »

2.2.2 Les autres bénéfices

Le bénéfice collectif de l'initiation du traitement précoce ne se mesure pas seulement en terme de prévention de la transmission du VIH. La réduction significative de la morbidité infectieuse transmissible chez les personnes qui sont sous ARV pourrait également avoir un impact positif en terme de santé publique avec une réduction de la transmission de ces maladies dans la communauté (177, 272). Dans l'essai HPTN052 on notait moins de tuberculoses extra-pulmonaires dans le groupe « traitement précoce » que dans le groupe « traitement standard selon les recommandations OMS » ($p=0,0002$), mais la description du reste de la morbidité (et en particulier l'absence de différence significative en termes de tuberculoses pulmonaires) est difficile à interpréter (279).

La tuberculose est évidemment la maladie sur laquelle on attend un fort bénéfice collectif si on débute le traitement ARV plus tôt (184, 266, 291). C'est le raisonnement du groupe tuberculose de l'OMS, qui a identifié depuis plusieurs années trois interventions prioritaires pour réduire la mortalité associée à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH, selon une approche qualifiée des « 3 I » : « Intensified TB case-finding, Infection control through the provision of ART and Isoniazid preventive therapy » (292).

2.3 Spécificités Africaines de la question « quand commencer »

A la fin des années 1990, la situation de l'Afrique concernant la question « quand commencer » est paradoxale :

- D'un coté, comme souligné plus haut, et comme illustré par l'essai Trivacan, il y serait encore plus logique qu'ailleurs de commencer le traitement ARV plus tôt, pour des raisons de spectre de morbidité. Peu après la fin de l'essai Trivacan, les résultats d'un essai randomisé réalisé en Haïti, qui n'est certes pas en Afrique mais où le spectre de morbidité liée au VIH et les conditions de soins sont très proches de ce qu'on rencontre en Afrique, viennent d'ailleurs confirmer spectaculairement que le seuil de début des ARV devrait se situer au minimum à 350 CD4/mm³ (293). Cet essai a été réalisé entre 2005 et 2008 par Severe et collaborateurs, avec l'objectif principal de déterminer si le début « précoce » des ARV (entre 200 et 350 CD4/mm³) améliorerait la survie par rapport à un début « standard selon les recommandations OMS » (à moins de 200 CD4/mm³ ou en cas de survenue d'évènements morbides sévères). Un total de 816 participants - 408 par groupe - ont été randomisés et suivis pendant une durée médiane de 21 mois. La moyenne des CD4 à l'inclusion était de 280/mm³ dans les deux groupes. Il ya eu 23 décès dans le groupe « standard », et 6 dans le groupe « précoce » (RR= 4,0, IC95% : 1,6-9,8). La différence de morbidité était également spectaculaire entre les deux groupes, avec 36 cas incidents de tuberculose dans le groupe « standard », et 18 dans le groupe « précoce » (RR= 2,0; IC95% : 1,2-3,6).
- D'un autre coté, les pays Africains, comme tous les pays en développement, sont en retard par rapport aux pays industrialisés. Certes, à partir des résultats de l'essai haïtien, mais aussi de tous les arguments développés au paragraphe précédent, l'OMS recommande dès décembre 2009 (en texte rapide, diffusé ensuite en version intégrale en 2010) de débiter les ARV à 350 CD4/mm³ (294). Mais ces recommandations, dites de santé publique et conçues essentiellement pour les pays en développement, sont déjà en retard par rapport à ce qui se fait dans les pays industrialisés où le seuil de 500 CD4/mm³ est en train d'être franchi.

La question ne se pose donc pas de la même façon au Nord qu'au Sud. Dans les pays en développement, cette question de début des ARV doit être abordée en tenant compte des infrastructures nécessaires à la dispensation des soins aux patients atteints de l'infection à VIH. Alors que la question « quand commencer » se pose avec plus d'acuité clinique et plus d'urgence de santé publique dans cette partie défavorisée du monde (295), la question de moyens financiers, d'infrastructures sanitaires et de personnes ressources restent un frein à l'initiation précoce des ARV (296, 297) au sein d'une population dont la majorité se présente dans les centres de santé à un stade clinique évolué de la maladie et/ou avec des CD4 bas, et où le taux de couverture en traitement ARV est encore inférieur à 50% (298).

Dans les pays à ressources limitées comme la Côte d'Ivoire, la question « quand commencer » se mélange donc à celle de l'optimisation des programmes de santé VIH (299). C'est là toute la difficulté pour l'OMS de faire des recommandations, en tenant compte des arguments scientifiques et des contraintes financières car l'argent constitue la pierre angulaire de l'application de ces recommandations qui nécessitent la mobilisation de fonds supplémentaires (300).

Mais, à la fin des années 2000, un point commun existe entre le Nord et le Sud : la nécessité de disposer de données d'essais randomisés pour mieux éclairer le rapport bénéfices/risques des traitements ARV très précoces. Comme pour les ITP quelques années plus tôt, on a besoin d'essais randomisés réalisés dans le contexte de morbidité et de système de soins où la question se pose. Il faut donc des essais dans les pays du Nord, et des essais Africains.

3 L'essai Temprano ANRS 12136

3.1 Présentation de l'essai Temprano

L'essai Temprano ANRS 12136 a débuté le 18 mars 2008 à Abidjan, en Côte d'Ivoire (301).

Il est enregistré sur le site *clinicaltrials.gov* sous l'identifiant NCT00495651.

Il dispose d'un site web (<http://mereva.net/temprano/>), sur lequel on peut retrouver l'état d'avancement des inclusions, les principaux documents de l'essai (protocoles, amendements), les publications et les dates de réunion du conseil scientifique et du comité indépendant de surveillance.

Lors des premières inclusions en mars 2008, la version N°3.0. du protocole était en cours.

L'essai a depuis connu deux amendements :

- l'amendement N°1 du 30 mars 2009, qui a transformé la version N°3.0 en version N°4.0 ;
- l'amendement N°2 du 15 novembre 2009 a transformé la version N°4.0 en version N°5.0, qui est en cours à ce jour.

3.1.1 Présentation de l'essai Temprano

La fiche technique résumée de l'essai Temprano est la suivante :

Objectif : Comparer à 30 mois après la randomisation, chez des personnes adultes infectées par le VIH ayant entre 250 et 800 CD4/mm³ et pas de critère clinique de mise en route immédiate d'un traitement ARV, l'efficacité de la stratégie actuelle consistant à attendre les critères OMS pour mettre en route le traitement ARV à celle de deux interventions actuellement non recommandées : six mois de chimioprophylaxie par isoniazide avant la mise sous ARV, et début plus précoce du traitement ARV.

Lieu : Abidjan, Côte d'Ivoire, dans 9 centres de suivi clinique.

Méthode : Essai randomisé, de supériorité, sans insu sur le traitement, multicentrique. Le schéma d'étude est un plan factoriel 2*2.

Critères d'inclusion :

- Lors de la mise en route de l'essai, les critères étaient : (i) Sérologie VIH-1 ou VIH-1+2 positive ; (ii) âge > 18 ans ; (iii) nadir de CD4 entre 350/mm³ et 500/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 OU nadir de CD4 entre 250/mm³ et 350/mm³ et stade clinique OMS 1 (*) ; (iv) absence de tuberculose active et (v) consentement éclairé signé.
- Le critère N°(iii) a ensuite changé deux fois :
 - Suite à l'amendement N°1, il a été transformé en : « nadir de CD4 entre 350/mm³ et 600/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 OU nadir de CD4 entre 250/mm³ et 350/mm³ et stade clinique OMS 1 » ;
 - Suite à l'amendement N°2, il a été transformé en : « nadir de CD4 entre 400/mm³ et 800/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 ».

Bras de randomisation : A l'inclusion, les participants sont randomisés en 4 bras :

Bras I : début d'un traitement ARV à n'importe quel moment du suivi dans l'essai, sur les critères nationaux et OMS en vigueur (*):

Bras II : prophylaxie de six mois par isoniazide 300 mg/jour (**), avec début du traitement ARV sur les critères nationaux et OMS en vigueur (*) :

Bras III : traitement ARV immédiat sans attendre les critères nationaux et OMS en vigueur;

Bras IV : prophylaxie de six mois par isoniazide 300 mg/jour (**), avec traitement ARV immédiat sans attendre les critères nationaux et OMS en vigueur.

(*) Au moment du début des inclusions, les critères de début du traitement ARV étaient : (i) $CD4 < 200/mm^3$, ou (ii) survenue d'une pathologie du stade 4, ou (iii) survenue d'une pathologie du stade 3 et $CD4$ entre 200 et $350/mm^3$; **Suite à l'amendement N°2, ces critères de début du traitement ARV sont devenus : (i) $CD4 < 350/mm^3$, ou (ii) survenue d'une pathologie du stade 4**

(**) Dans les bras II et IV, la prophylaxie par isoniazide est débutée un mois après l'inclusion, de façon à disposer d'un mois de suivi pour s'assurer de l'absence de tuberculose active.

Régimes antirétroviraux de première intention : les traitements ARV donnés aux patients sont :

- **Ténofovir-emtricitabine-efavirenz** pour les hommes infectés par le VIH-1, ou les femmes infectées par le VIH-1 remplissant les deux conditions suivantes : contraception efficace effective, et absence d'antécédent de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) par un régime contenant de la névirapine ;
- **Ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir ou tenofovir-emtricitabine-zidovudine** pour les femmes ne prenant pas de contraception effective et/ou ayant un antécédent de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine, et pour les personnes co-infectées par les VIH-1 et 2.
 - **Suite à l'amendement N°1, le régime ténofovir-emtricitabine-zidovudine a été abandonné, en raison de la constatation d'une fréquence anormalement élevée de troubles digestifs.**

Critère de jugement principal :

- Au moment du début des inclusions, ce critère était : Probabilité de survenue du décès (quelle qu'en soit la cause) ou d'un épisode de « tuberculose active ».
- **Suite à l'amendement N°2, ce critère est devenu: Probabilité de survenue du décès (quelle qu'en soit la cause) ou d'une maladie SIDA ou d'une maladie tumorale cancéreuse non SIDA ou d'une maladie bactérienne invasive non SIDA.**

Principal critère de jugement secondaire : probabilité de survenue des effets secondaires cliniques ou biologiques de grade 3 ou 4, selon l'échelle de gravité de l'ANRS.

Taille de la population :

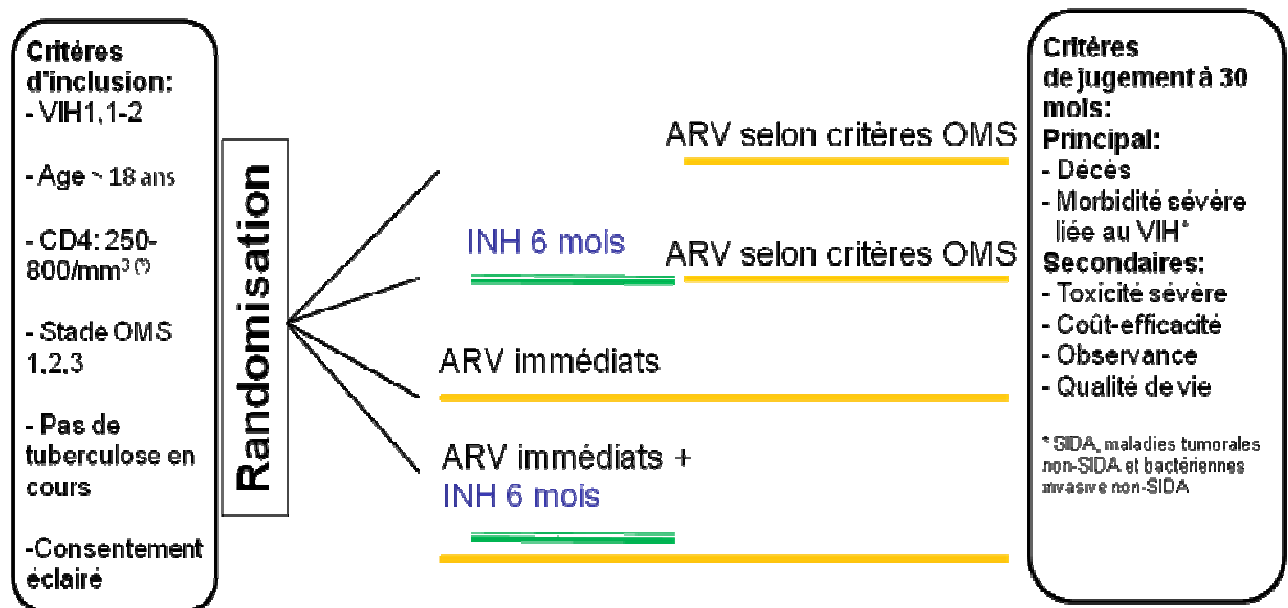
- Au moment de l'écriture de la première version du protocole, la taille de l'échantillon a été estimée à 2000 participants (500 dans chaque bras).

- Suite à l'amendement N°2, la taille de l'échantillon a été re-estimée à 2072 participants (518 par bras)

Suivi : l est de 30 mois après la randomisation pour chaque patient.

Analyse : l'essai est un plan factoriel, les deux bras « isoniazide » (bras II et IV) seront comparés aux bras « pas d'isoniazide » (bras I et III), et les deux bras « antirétroviraux précoce » (bras III et IV) aux bras « antirétroviraux selon les recommandations nationales » (bras I et II).

Le schéma de l'essai actuellement en cours dans sa version N°5.0 est donc le suivant :



(*) : compte tenu du changement de critère d'inclusion « CD4 » au moment de l'amendement N°2, faisant suite aux nouvelles recommandations OMS, aucune personne n'est incluse dans l'essai avec moins de 350 CD4/mm³ depuis le 1^{er} décembre 2009. L'analyse finale sera faite sur l'ensemble des patients, quels que soit leur chiffre de CD4 initial, puisque la randomisation n'a pas été stratifiée sur le chiffre de CD4. Cependant, des analyses complémentaires stratifiées sur le chiffre de CD4 initial (<350/mm³ ou >350/mm³) seront également réalisées pour répondre à la question spécifique du traitement précoce chez les personnes ayant plus de 350 CD4/mm³ à l'inclusion.

3.1.2 Justification des amendements

L'amendement N°1 du 30 mars 2009, qui a transformé la version du protocole N°3.0 en version N°4.0 a porté sur les deux points suivants:

- L'abandon du régime ténofovir-emtricitabine-zidovudine. Cette décision a été prise par le conseil scientifique de l'essai devant la constatation d'un taux très élevé de troubles digestifs hauts (nausées-vomissements) chez les patients traités avec ce régime. Aucune explication n'a pu être identifiée, que ce soit sur: l'origine des médicaments (fournisseurs) ou les caractéristiques des patients. En effet les dosages plasmatiques réalisés étaient normaux. Les hypothèses, à confirmer sur des études ultérieures, ont été que ce régime à base de trois nucléosidiques pourrait entrainer des troubles digestifs plus fréquents chez des personnes à chiffre de CD4 pré-

thérapeutique élevé, surtout en présence de cotrimoxazole. Ceci a fait l'objet d'une communication en congrès (Ouattara et collaborateurs, 5^e conférence francophone sur le VIH/SIDA (abstract N°199/41A), et de la rédaction d'un manuscrit (soumis à JIAS en octobre 2012).

- *Le relèvement du seuil supérieur de CD4 à 600/mm³*. Cette décision a été prise par le conseil scientifique suite aux résultats d'analyses poolées des données des études ANRS 1203 et 1220, réalisées à Abidjan, où la morbi-mortalité entre 500-600 CD4/mm³ était significativement inférieure à celle observée entre 350-500/mm³ (302), suggérant un bénéfice potentiel à débiter les ARV avant d'atteindre le seuil de 500 CD4/mm³.

L'amendement N°2 du 15 novembre 2009, qui a transformé la version du protocole N°4.0 en N°5.0, a porté sur les points suivants :

- *le seuil de CD4 pour l'inclusion et le début des traitements ARV pour les patients inclus dans l'essai* : Les personnes ayant moins de 400 CD4/mm³ ne pourraient plus être incluses dans l'essai, et celles déjà incluses et ayant moins de 350 CD4/mm³ devaient toutes être mises sous traitement antirétroviral ; ces décisions anticipaient les recommandations de l'OMS, qui s'apprêtaient à relever à 350 CD4/mm³ le seuil universel de recommandation de mise sous ART (303). La borne supérieure permettant l'inclusion dans Temprano a en même temps été relevée de 600 à 800 CD4/mm³.
- *Le critère de jugement principal de l'essai* : Lors du calcul initial des effectifs nécessaires, la fourchette de CD4 permettant l'inclusion était entre 250 et 500/mm³ et à ce stade on attendait une incidence de tuberculose plus élevée que ce qui va probablement être constaté à la fin de l'essai Temprano, du fait du relèvement du seuil d'inclusion à 800 CD4/mm³. Le Conseil Scientifique de l'essai Temprano a donc recommandé d'élargir le critère de jugement principal à un critère combinant toutes les causes de morbidité sévère infectieuse ou tumorale liée au VIH. Ce critère combiné avait l'avantage d'être mieux adapté à la question des bénéfices/risques des traitements ARV précoces que l'ancien critère « tuberculose ou décès », la morbidité liée au VIH ciblée par un traitement précoce ayant un spectre plus large que la tuberculose seule. Il avait néanmoins l'inconvénient d'être moins adapté à la question de l'efficacité de la chimioprophylaxie par isoniazide qui devient secondaire. Pour le nouveau critère de jugement principal, les effectifs nécessaires à une mise en évidence d'une réduction de 40% de la morbidité sévère par l'intervention « mise sous traitement ARV immédiate » ont été estimés à 2072 patients.

3.1.3 Déroulement de l'essai

Pré-inclusion et inclusion :

Au cours d'une visite dite de pré-inclusion, le médecin vérifie les critères d'éligibilité du patient, puis lui explique les objectifs de l'essai en lui remettant une notice d'information. Un examen pour la numération formule sanguine et la détermination du taux de CD4 lui est prescrit et rendez-vous lui est donné 15 jours plus tard. Il se rend alors chez l'assistant social où une évaluation de la compréhension de l'essai est faite. Quinze jours après, si le patient est d'accord pour participer à l'essai, que les examens réalisés confirment que son taux de CD4 est compatible avec les critères d'inclusion, et qu'il ne présente aucun signe clinique évoquant une tuberculose, il est randomisé dans un des quatre bras de l'essai après avoir signé de façon éclairée un consentement. A partir de là il est inclus dans l'essai. Un forfait transport lui est

remis à chaque visite, et tous ses frais de médicaments, de laboratoire et d'hospitalisations sont pris en charge par l'essai.

Visites :

Les personnes doivent revenir en consultation une fois par mois pendant les trois premiers mois suivant l'inclusion, puis tous les trois mois. Les patients randomisés dans un bras « ARV précoce », ou ceux des bras « ARV différé » qui débutent le traitement ARV plus tard, ont un rendez-vous supplémentaire 8 jours après le début du traitement ARV, afin d'apprécier la tolérance médicamenteuse et la bonne compréhension du traitement. Chaque patient est suivi 30 mois.

Un bilan biologique est réalisé à l'inclusion puis tous les six mois, comportant systématiquement une numération formule sanguine, le dosage des CD4 et de la charge virale. Une radiographie pulmonaire est également prescrite à chaque patient le jour de son inclusion : il doit la réaliser le jour même ou le lendemain, et le résultat est disponible à la visite suivante.

En dehors de ces visites programmées, le patient est invité à se rendre dans son centre de suivi en cas de survenue d'une pathologie intercurrente ou de tout autre problème pouvant altérer son suivi.

Traitements de l'essai :

La prophylaxie antituberculeuse (pour les patients randomisés dans les bras II et IV) : si la radiographie pulmonaire réalisée à l'inclusion est normale, que la personne ne présente aucun signe évoquant une tuberculose active, et qu'aucune contre-indication à l'isoniazide (par exemple des transaminases élevées) est notée à sa visite un mois après l'inclusion (visite M1), le médecin prescrit au patient de l'isoniazide à 300 mg/jour pendant 6 mois, de la visite M1 à la visite M7.

Les régimes de traitements ARV sont les mêmes pour les patients randomisés dans les bras III et IV qui les débutent immédiatement, ou pour ceux randomisés dans les bras I et II qui les débuteront s'ils atteignent les critères OMS :

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

Evénements morbides :

Tout événement morbide survenant au cours de l'essai et classant stade OMS 2, 3, 4 ou ayant entraîné un décès, une hospitalisation, une modification de traitement ARV, ou une fièvre, fait l'objet d'abord d'une déclaration, puis d'une validation par un comité de cliniciens se réunissant tous les trois mois. Ce comité valide ou non les diagnostics selon des critères de définitions standardisés (304). Les procédures de l'essai détaillent les explorations requises pour chaque tableau clinique, ce qui aide ensuite à la standardisation des diagnostics.

Tout événement indésirable grave, tel que défini dans le protocole, fait l'objet d'une déclaration au promoteur, l'ANRS. Sont notamment systématiquement jugés « graves » tous

les événements cliniques ou biologiques de grade 4 selon la classification des effets indésirables de l'ANRS, tous les « surdosages » et les cancers.

3.1.4 Etudes complémentaires

Autour et en collaboration avec l'essai Temprano, se sont mises en place cinq études complémentaires :

3.1.4.1 Etude Quantiferon (ANRS 12224)

- Titre : Intérêt pronostique et évolution dans le temps des résultats du test QuantiFERON® TB Gold chez des adultes infectés par le VIH recevant ou non une chimioprophylaxie antituberculeuse et débutant ou non un traitement antirétroviral de façon très précoce.

- Objectif principal : Comparer la probabilité de survenue de « Tuberculose maladie ou décès » à 30 mois, selon le statut positif ou négatif du test QuantiFERON® TB Gold à l'inclusion chez les adultes infectés par le VIH participant à l'essai Temprano.

- Objectifs secondaires : (i) Comparer la probabilité de « Tuberculose maladie ou décès » à 30 mois chez les personnes ayant reçu de l'INH en prophylaxie anti-tuberculeuse et celles qui ne l'ont pas reçu, après stratification sur les résultats du test QuantiFERON® TB Gold à l'inclusion; (ii) Comparer la probabilité de « Tuberculose maladie ou décès » à 30 mois chez les personnes ayant bénéficié d'un traitement ARV précoce (bras III et IV) et celles qui ont débuté le traitement ARV sur les critères OMS (bras I et II), après stratification sur les résultats du test QuantiFERON® TB Gold à l'inclusion ; (iii) Décrire le pourcentage de conversions et réversions du test QuantiFERON® TB Gold chez les participants à l'essai entre l'inclusion et 12 mois après l'inclusion, globalement puis par groupe de stratégie thérapeutique.

- Méthodes : Parmi les 2072 participants à l'essai Temprano, 1000 doivent avoir un test QuantiFERON® TB Gold lors de l'inclusion dans l'essai, et 500 une nouvelle mesure répétée un an après l'inclusion. Les 1000 patients à l'inclusion sont les 1000 inclus consécutifs à partir du démarrage de la sous-étude (les participants sont donc équitablement randomisés dans les quatre stratégies). Les 500 personnes qui ont une nouvelle mesure un an après l'inclusion sont les 500 premières personnes atteignant un an parmi les 1000 personnes ayant eu un test à l'inclusion. Le déroulement a lieu dans 8 centres de suivi de l'essai Temprano. En dehors de la réalisation du test QuantiFERON® TB Gold à l'inclusion (et le cas échéant à un an), le protocole de l'essai n'a pas été modifié (pas de prélèvement ou de visite supplémentaire). Les tests biologiques sont réalisés au CeDReS, CHU de Treichville, laboratoire de biologie de référence du site ANRS de Côte d'Ivoire.

- Equipes collaboratrices : Hôpital Raymond Poincaré, Service de microbiologie, Garches, France

3.1.4.2 Etude Temprano social (ANRS 12239)

- Titre : Conséquences sociales et comportementales d'une mise sous traitement ARV très précoce dans l'essai Temprano, Côte d'Ivoire.

- Objectif : comparer les effets dans la sphère sociale, familiale et conjugale d'un traitement antirétroviral très précoce (à partir de 800 CD4/mm³) par rapport à une mise sous traitement selon les recommandations de l'OMS (à partir de 350 CD4/mm³). Les investigateurs souhaitent évaluer si le fait d'être mis sous traitement très tôt dans l'histoire naturelle de l'infection conduit à des répercussions en termes de dévoilement du statut sérologique à

l'entourage (et en particulier au partenaire), en termes de constructions et ruptures d'unions, de comportements sexuels et préventifs, d'insertion dans la vie active, de conséquences socio-économiques, et de discriminations subies.

- Méthodes : Un questionnaire fermé sur les aspects sociaux, administré en complément des questionnaires cliniques utilisés dans l'essai Temprano, a été élaboré en collaboration entre les équipes, puis testé du 11 au 18 janvier 2010. Il est depuis utilisé en routine dans le cadre du suivi de l'essai. Il est administré aux personnes entrant dans l'essai Temprano au moment de l'inclusion, puis au cours du suivi à 12 mois (M12) et à 2 ans (M24). Le questionnaire est administré lors d'un entretien en tête à tête entre la personne incluse et l'assistant(e) social(e) de l'équipe Temprano. L'activité d'entretien social précède la consultation clinique avec le médecin.

- Equipes collaboratrices : CEPED (Centre Population et Développement, UMR 196 Université Paris Descartes-INED-IRD), Paris, France ; ENSEA (Ecole Nationale de la Statistique et de l'Economie Appliquée), Abidjan, Côte d'Ivoire.

3.1.4.3 Etude Temprano résistance (ANRS 12253)

- Titre : Conséquences du stade de début de traitement ARV sur les résistances virales à moyen terme chez l'adulte en Côte d'Ivoire.

- Objectif : Comparer la proportion cumulée de résistances virologiques à 30 mois de traitement ARV entre des patients qui ont débuté les ARV précocement (entre 350 et 800 CD4/mm³) et d'autres qui ont débuté les ARV selon les recommandations OMS.

- Méthodes : Il s'agit de suivre les personnes des bras I et II de l'essai Temprano au-delà des 30 mois de suivi prévus dans l'essai lui-même, et jusqu'à atteindre 30 mois de traitement ARV. Les modalités de suivi sont exactement les mêmes que pendant l'essai Temprano. Les critères d'inclusion dans ce suivi prolongé concernent les patients: (i) ayant commencé les ARV à n'importe quel moment de leurs 30 mois de suivi dans l'essai Temprano, et (ii) acceptant un suivi prolongé jusqu'à 30 mois de suivi effectif sous ARV (pour ceux dont le suivi sous ARV dans le cadre de l'essai Temprano n'atteindra pas 30 mois). Le critère de jugement principal dans cette étude sera le pourcentage cumulé de résistance virologique à 30 mois sous traitement ARV effectif.

- Equipes collaboratrices : Laboratoire de virologie, CHU Necker enfants malades, Paris, France.

3.1.4.4 Etude Varbva hépatite (ANRS 12240)

- Titre : Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et co-infection par le VIH en Afrique.

- Objectif principal : étudier la variabilité génétique du virus de l'hépatite B (VHB), dont l'émergence de mutations des gènes pol, S et C, dans un contexte de haute endémie de co-infection VIH-VHB, chez des personnes co-infectées qui n'ont reçu aucun traitement ARV, qui ont reçu un traitement ARV contenant de la lamivudine (3TC) mais pas de Ténofovir (TDF), ou qui ont reçu un traitement ARV contenant du 3TC et du TDF.

- Objectifs secondaires : (i) caractérisation complète du génome du VHB et analyse de son évolution dans le temps ; (ii) rôle de l'immunodépression dans l'émergence des souches VHB mutées ; (iii) déterminants socio-démographiques, cliniques, biologiques et virologiques de l'émergence des souches mutantes S, C et pol ; (iv) impact clinico-biologique de l'émergence des souches mutantes S, C et pol (en particulier en matière de réponse thérapeutique aux antirétroviraux).

- Méthodes : Les analyses sont réalisées sur 111 échantillons provenant de la biothèque de l'essai Trivacan ANRS 1269 (dans laquelle les participants étaient traités par des régimes ARV à base de AZT-3TC) et sur la biothèque de l'essai Temprano (dans laquelle certaines personnes des bras I et II ne sont pas encore traitées, n=50 échantillons, et les personnes des bras III et IV sont toutes traitées par des régimes ARV à base de TDF-FTC, n=50 échantillons). L'analyse virologique qui sera effectuée à partir de sera congelés utilisera des méthodes de « bulk sequencing » répétées dans le temps en fonction du suivi des patients. Les échantillons d'intérêt (susceptibles de contenir des populations virales minoritaires éventuellement prédictrices de l'échec des antiviraux) seront par ailleurs analysés par pyroséquençage. Les facteurs de risque d'apparition de ces mutations seront déterminés. Dans la suite des travaux menés en France par l'équipe Nord sur la quantification des antigènes HBe et HBs comme facteurs prédictifs d'évolution de l'hépatite B chronique sous ténofovir, l'association entre dynamique virale VHB et taux d'AgHBe et HBs sous traitement sera analysée. Les données obtenues permettront de mieux comprendre la dynamique d'apparition des mutations du gène pol, leur influence sur l'apparition de mutations du gène S et les conséquences cliniques de l'émergence de ces souches mutantes pol et S. Ainsi, l'impact de santé publique de ces souches sources potentielles d'échec vaccinal sera mieux approché et les données obtenues permettront d'étayer les recommandations de traitement des personnes co-infectées par le VIH et le VHB et vivant dans un pays du Sud.

- Equipes collaboratrices :, CHU Saint-Antoine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris (rattachement Inserm UMR-S707) ; CHU de Lyon, Service de physiopathologie moléculaire et nouveaux traitements des hépatites virales (Inserm U871) ; Hôpital Saint-Louis, Service de virologie-bactériologie, Paris.

3.1.4.5 Etude freins au dépistage (ANRS 12245 et ANRS 12252)

Etude freins au dépistage - Axe 1 (ANRS 12245) :

- Titre : Freins au dépistage du VIH en Côte d'Ivoire : comment créer les conditions d'un dépistage universel ?

- Objectif : Projet d'initiation visant à mettre en place en même temps en Côte d'Ivoire une étude approfondie sur la structure de l'offre de dépistage du VIH en Côte d'Ivoire, et les obstacles actuels à ce dépistage, tant au niveau de l'offre que de la demande et d'identifier les conditions d'amélioration du dépistage du VIH et de la prise en charge des personnes dépistées séropositives. .

- Méthodes : La situation du dépistage étant très mal connue en Côte d'Ivoire, une première phase exploratoire a paru nécessaire afin de préciser les objectifs de cette étude et la méthodologie qui en découlera. Cette phase se déroule sur une année. Elle permettra d'organiser la collaboration entre les équipes françaises et ivoiriennes, d'effectuer une analyse secondaire des données existantes, de réaliser une série d'entretiens exploratoires auprès des personnels de santé et de responsables de programmes, et, à partir de ces informations, de mettre au point le schéma de l'enquête à prévoir au niveau national. Cette enquête à large échelle fera l'objet d'une demande de financement ultérieure.

- Equipes collaboratrices : CEPED (Centre Population et Développement, UMR 196 Université Paris Descartes-INED-IRD), Paris, France ; CESP (Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, INSERM, Université Paris Sud), Paris, France ; ENSEA (Ecole Nationale de la Statistique et de l'Economie Appliquée), Abidjan, Côte d'Ivoire.

Etude freins au dépistage - Axe 2 (ANRS 12252) :

- Titre : Action publique et initiatives privées dans la lutte contre le Sida. Le cas du dépistage du VIH/Sida en Côte d'Ivoire.

- Objectif : comprendre les déterminants et les modalités des programmes de dépistage du VIH et de traitement antirétroviraux (ARV) mis en place au sein des entreprises privées de Côte d'Ivoire et mettre en évidence la manière dont ces opérateurs privés s'intègrent dans une action publique plus large, composée d'acteurs et de pôles de décision internationaux et nationaux, afin de dégager les outils que pourraient apporter ces initiatives privées à la généralisation de l'accès aux ARV dans l'espace sanitaire public ivoirien.

- Méthodes : Une enquête de terrain qualitative étudie les déterminants et les modalités des programmes d'action contre le Sida mis en place dans 10 grandes entreprises dans la région d'Abidjan, dont 3 qui sont analysées de manière intensive. Il s'agit également de réaliser une série d'entretiens supplémentaires avec les différents acteurs impliqués dans le secteur (organisations internationales, programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH, entreprises, associations, etc.) afin d'analyser les interactions qui constituent l'action publique destinée au dépistage du plus grand nombre, et le rôle des entreprises dans cette « polyarchie », en lien avec les hypothèses suivantes : (i) la Côte d'Ivoire, en revenant au centre d'initiatives internationales - et notamment dans le domaine de la santé et de la recherche, avec l'essai Temprano - est influencée par les débats autour du thème « Treatment as Prevention », et devient susceptible de promouvoir dans l'avenir le « Test and Treat » dans son action publique, (ii) les entreprises, en apportant une impulsion inédite à l'action publique concernant la promotion du dépistage et du traitement peuvent être considérées comme des modèles ; la généralisation de leurs actions dans l'espace sanitaire public passe par une adaptation aux impératifs du « passage à l'échelle ».

- Equipes collaboratrices : CEPED (Centre Population et Développement, UMR 196 Université Paris Descartes-INED-IRD) ; ENSEA (Ecole Nationale de la Statistique et de l'Economie Appliquée), Abidjan, Côte d'Ivoire.

3.1.4.6 Temprano-anthropologique (ANRS 12242) :

Axe 1 :

- Titre : L'essai clinique comme espace de rencontre. Des logiques scientifiques aux expériences individuelles: construction des participants, biosocialité et expériences de subjectivation.

- Objectif : Il s'agit d'envisager l'essai comme une réalité sociale totale et d'analyser des questions souvent traitées séparément (comme l'adhérence, les représentations de la maladie, les relations entre soignants-soignés, la constitution du savoir scientifique ou l'expérience subjective de l'individu dans le cadre d'un rapport au corps médiatisé par la science) en les travaillant à partir de leurs interactions. Dans cette perspective, l'étude consiste à associer à une ethnographie de l'expérience ordinaire de la vie dans et avec les essais à une sociologie des sciences.

- Méthodes : Par le biais de la méthode dite d'observation participante auprès des différents professionnels de l'essai dans chacune des structures participant à l'essai, durant les staffs cliniques et les réunions de suivi mais également auprès des patients à domicile quand cela est possible (accompagnement dans la vie quotidienne, recherche des « traces » de l'essai dans le quotidien). Des discussions avec les groupes de parole sont également réalisés ainsi que des entretiens individuels (à domicile quand c'est possible).

Axe 2 :

- Titre : Objectiver des patients dans le cadre d'un essai thérapeutique mené sur des personnes infectées par le VIH à Abidjan, la co-construction des catégories et des identités.
- Objectif : étudier les relations entre malades et personnels soignants (médecins et infirmiers) dans le cadre d'un essai thérapeutique mené sur des patients infectés par le VIH à Abidjan.
- Méthodes : Une enquête de terrain comprend l'observation des relations ainsi que la réalisation d'entretiens avec les participants à l'essai (patients et personnels soignants), après obtention de la part de ceux-ci de leur consentement éclairé. Quatre périodes de trois mois sont consacrées à l'observation, à Abidjan, des relations entre médecins et patients (participation aux staffs et aux réunions du comité de validation des événements). En parallèle, des enquêtes plus brèves sont menées dans les laboratoires participants à l'essai dans le but de suivre le cheminement des échantillons biologiques prélevés sur les patients. Tout au long des deux années, le dialogue est maintenu avec les patients et le personnel soignant dans le but de produire un savoir anthropologique non sur eux, mais bien avec eux.
- Equipes collaboratrices : Institut d'ethno-sociologie, Université Abidjan-Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire ; Institut de Recherche pour le Développement, Ouagadougou, Burkina Faso ; Centre d'études d'Afrique Noire, Bordeaux, France.

3.1.5 Etat d'avancement de l'essai Temprano au 31 août 2012

Les inclusions dans l'essai Temprano ont débuté le 18 mars 2008, et se sont terminées le 16 juillet 2012. La figure 1 en page 70 montre le rythme d'inclusions au cours du temps, en stratifiant par chiffre de CD4 initial (<350 et $\geq 350/\text{mm}^3$). L'essai a débuté avec cinq centres de suivi, et la figure montre l'ouverture successive au cours du temps de quatre centres de suivi supplémentaires, pour aboutir à ce jour à neuf centres actifs.

La courbe des inclusions montre deux infléchissements :

- Un survenu à partir de décembre 2009, dû au changement de critères d'inclusion en rapport avec les nouvelles recommandations OMS de stade de début des ARV. Jusqu'à l'amendement de novembre 2009, 430 personnes ont été incluses avec moins de $350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ et un stade clinique 1. Les autres 728 personnes ont été incluses avec plus de $350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$.
- Un autre au premier semestre 2011, dû à la crise politico-militaire (décembre 2010-mai 2011) qui a entraîné une baisse des inclusions mensuelles. Nous y reviendrons en page 71.

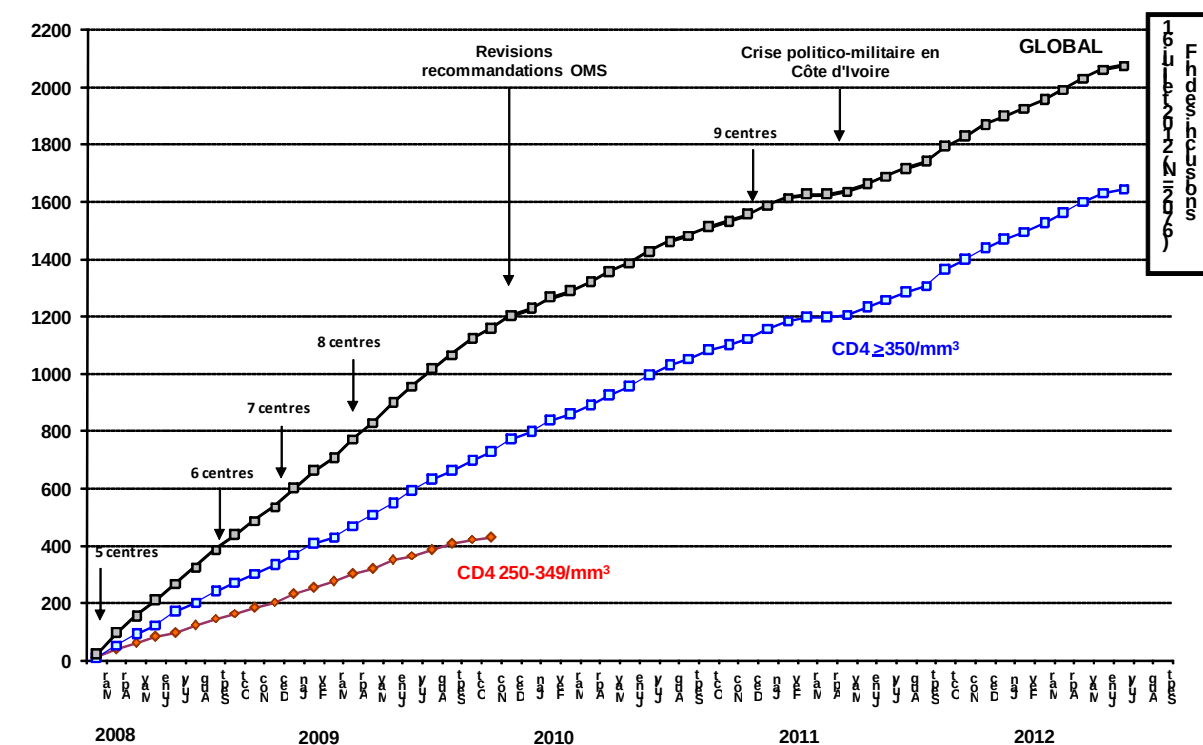


Figure 1 : Courbes des inclusions dans l'essai Temprano ANRS 12136, globalement et par strate de CD4 initiale

3.1.5.1 Caractéristiques à l'inclusion

Les participants à l'essai Temprano sont à 78% des femmes. L'âge médian est de 35 ans (EIQ : 30-42).

La médiane des CD4 est de $465/\text{mm}^3$ (EIQ : 369-575) 430 patients (20%) ayant entre 250 et 349 CD4/mm³, 779 (38%) entre 350 et 499 CD4/mm³ et 867 (42%) plus de 500 CD4/mm³.

Les autres caractéristiques principales sont indiquées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des participants à l'essai Temprano (n=2076)

Femmes, n (%)	1625	(78)
Age, médiane (EIQ)	35	(30-42)
Stade OMS, n (%)		
Stade 1	1351	65
Stade 2	550	27
Stade 3	175	8
CD4/mm ³ , médiane (EIQ)	465	(369-575)
ARN VIH-1 plasmatique, log ₁₀ copies/ml, médiane (EIQ)	4,65	(3,95-5,24)
Régimes ARV débuté dans les bras « précoces* » n (%)		
Ténofovir-emtricitabine-efavirenz	721	69
Ténofovir-emtricitabine-zidovudine	79	8
Ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir	240	23

EIQ : espace interquartile

*1040 patients ont été randomisés en bras précoces

Le sex-ratio femmes/hommes de 3,6 parmi les participants à l'essai Temprano peut s'expliquer par deux phénomènes : la féminisation de l'épidémie de VIH en Afrique ; et le fait que les femmes se font mieux suivre et arrivent dans les soins plus précocement que les hommes (7, 8, 305, 306).

Dans la stratification des résultats finaux de l'essai, les 42% de participants qui ont des CD4 pré-thérapeutiques supérieurs à 500/mm³ seront particulièrement importants aux yeux de la communauté internationale. Dans l'autre grand essai sur les traitements précoces, l'essai START (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>), les patients sont inclus avec des chiffres de CD4 >500/mm³. Même si cet essai recrute essentiellement en dehors de l'Afrique sub-Saharienne, des analyses communes seront d'autant plus envisageables qu'aucun des deux essais n'a la puissance nécessaire pour analyser le critère de jugement « mortalité » (307).

3.1.5.2 Qualité du suivi et conséquences de la crise politico-militaire

3.1.5.2.1 Conséquences de la crise sur le déroulement de l'essai

Parmi les 2076 patients inclus dans l'essai Temprano, 54 (2,6%) étaient décédés, 760 (37%) étaient en suivi actif (ou avaient terminé l'essai en suivi actif), et 115 (5,8%) étaient considérés comme perdus de vue au 31 août 2012. La définition retenue ici pour les perdus de vue est la suivante : retard à la dernière visite prévue supérieur à 1 mois, et statut vital inconnu depuis plus de 3 mois malgré des relances téléphoniques et/ou des visites à domicile.

Ce pourcentage de perdus de vue était de 2% en octobre 2010. Il a connu un pic pendant la crise politico-militaire post-électorale qu'a traversé la Côte d'Ivoire au premier semestre 2011, puis s'est résorbé lentement par la suite.

La crise a débuté le 1er décembre 2010, jour du deuxième tour des élections présidentielle en Côte d'Ivoire. Elle s'est terminée au mois de juin 2011. Entre ces deux dates, le pays a traversé de longs mois de troubles. Dans la première partie, en décembre 2010 et janvier 2011, l'insécurité et les manifestations ont conduit à une crise politique et économique sévère, se terminant par la fermeture des banques en cascade, l'arrêt du paiement des salaires d'une partie de la population et de nombreuses perturbations dans la vie courante. Dans la deuxième partie, en février-mars 2011, est venue une période de combats dans la commune d'Abobo, alors que le reste de la ville d'Abidjan était épargnée. Ces combats ont entraîné un exode de population et des déplacements de population à l'intérieur de la ville d'Abidjan, avant de s'étendre à d'autres communes pour se terminer par un exode massif d'Abidjan vers l'intérieur du pays fin mars 2011. Enfin, dans la troisième partie en avril-mai 2011, des combats violents ont eu lieu dans toute la ville d'Abidjan (ce qui a été appelé « la bataille d'Abidjan »). Les estimations officielles font état de plus de 3000 morts et 400 000 déplacés au cours de ces trois périodes.

Les conséquences ont été sévères pour tout le système de santé en général, et pour l'équipe Temprano en particulier : insécurité pour le personnel, fermeture partielle ou totale après pillage de certains centres, exode des malades à l'extérieur d'Abidjan etc.

En moyenne sur la période de la crise, nous avons calculé que la durée de fermeture complète des neuf centres de prise en charge participant à l'essai Temprano a été de 42 jours (extrêmes : 10-90). Les trois centres situés dans la commune d'Abobo, suivi par celui de la commune de Yopougon, ont été les plus touchés, mais aucun des neuf centres de l'essai n'a été totalement épargné. Deux centres ont été pillés, dont un totalement détruit, entraînant une fermeture de plus de six mois nous obligeant à adopter une solution alternative pour suivre les malades

même après la fin de la crise. Pour les 102 soignants de l'équipe centrale ou des équipes partenaires des centres de suivi, la médiane du nombre de jours d'impossibilité à se rendre au travail a été de 21 jours (IIQ : 20-55). Dans une enquête interne post-crise, 47% de ces personnels ont déclaré avoir été victimes d'une agression violente pendant la crise, et 96% ont déclaré ressentir des symptômes liés à la crise (angoisse, insomnie, cauchemars).

Les conséquences de la crise sur le fonctionnement de l'essai sont illustrées dans les trois figures 2, 3 et 4 en pages 73 et 74.

La figure 2 en page 73 montre la chute du nombre d'inclusions pendant la période, centrée sur le mois d'Avril 2011, pendant la bataille d'Abidjan durant laquelle aucune inclusion n'a eu lieu.

La figure 3 en page 73 montre les déficits en bilans protocolaires réalisés (mesures de CD4) et l'ampleur du phénomène « rupture de stock en ARV » et « perdu de vue » pendant la crise.

La figure 4 en page 74 montre l'évolution des retards aux visites protocolaires au cours du temps.

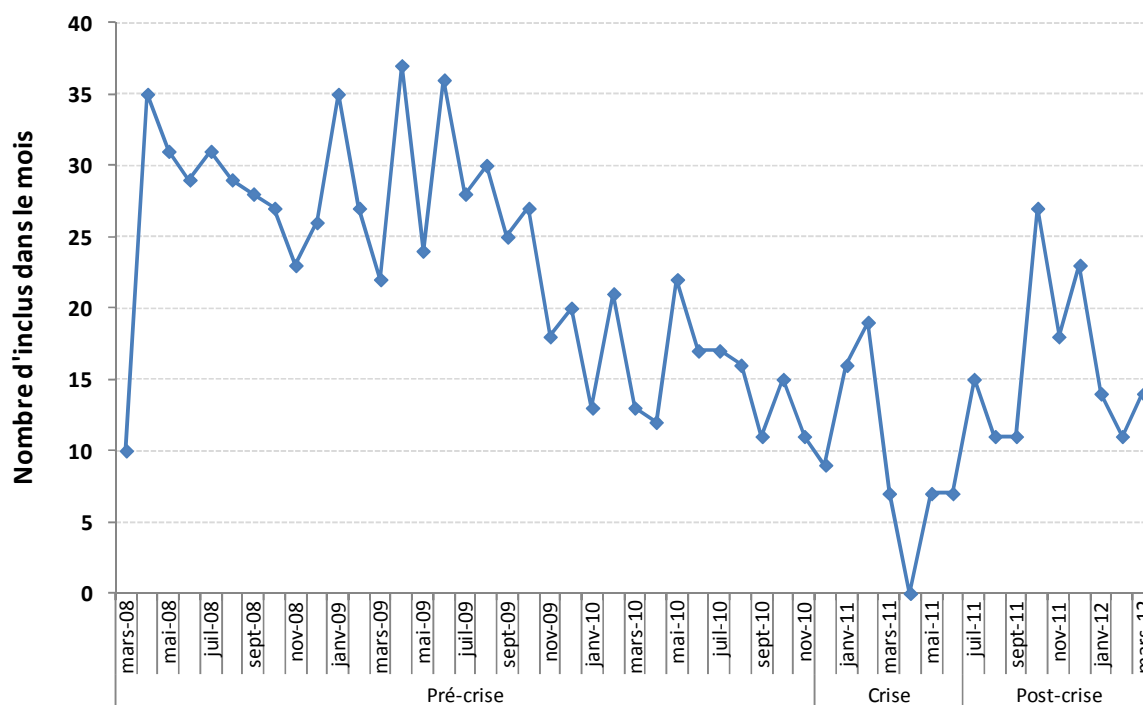


Figure 2 : Inclusions mensuelles dans l'essai Temprano entre mars 2008 et mars 2012

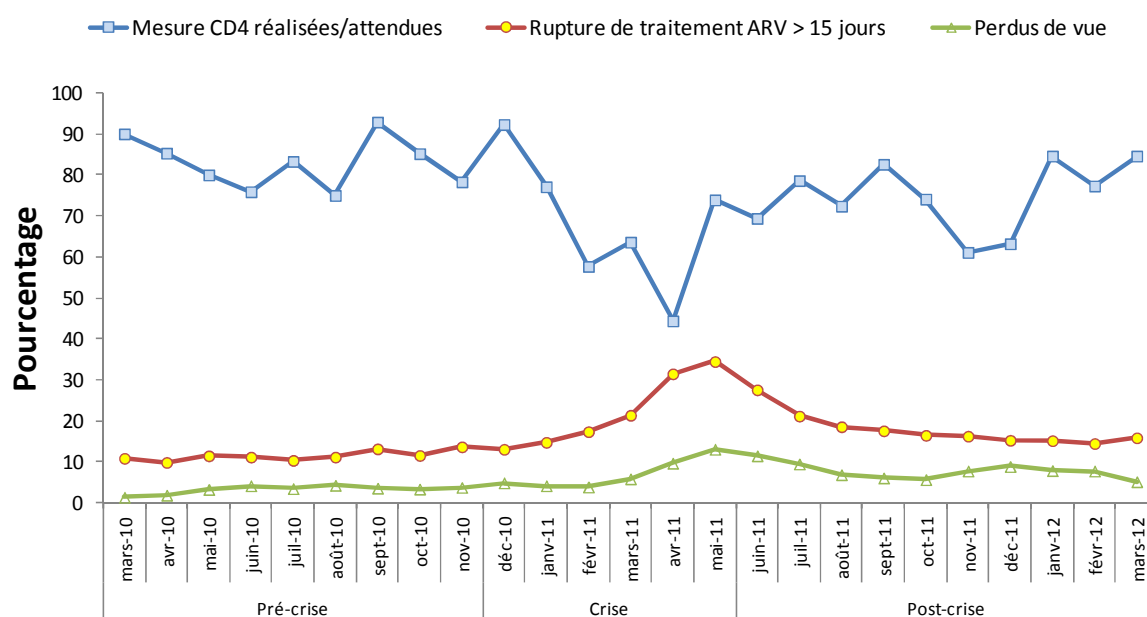


Figure 3 : Mesures des CD4, rupture de traitement ARV de plus de 15 jours, et perdus de vue dans l'essai Temprano entre mars 2010 et mars 2012

- Mesures de CD4 réalisées/attendues : rapport entre le nombre de mesures de CD4 réalisées dans le mois et les nombre de mesures attendues dans le mois
- Rupture de traitement ARV >15 jours : rapport entre le nombre de patients s'étant trouvés en rupture de traitement ARV au cours du mois et le nombre de patients sous traitement ARV ce mois-là.
- Perdus de vue: rapport entre le nombre de patients en retard à leur visite protocolaire depuis plus d'un mois et ayant avec un statut vital inconnu depuis plus de 3 mois et le nombre de patients inclus depuis plus de 3 mois et n'ayant pas dépassé la dernière visite protocolaire (M30) au début du mois de visite

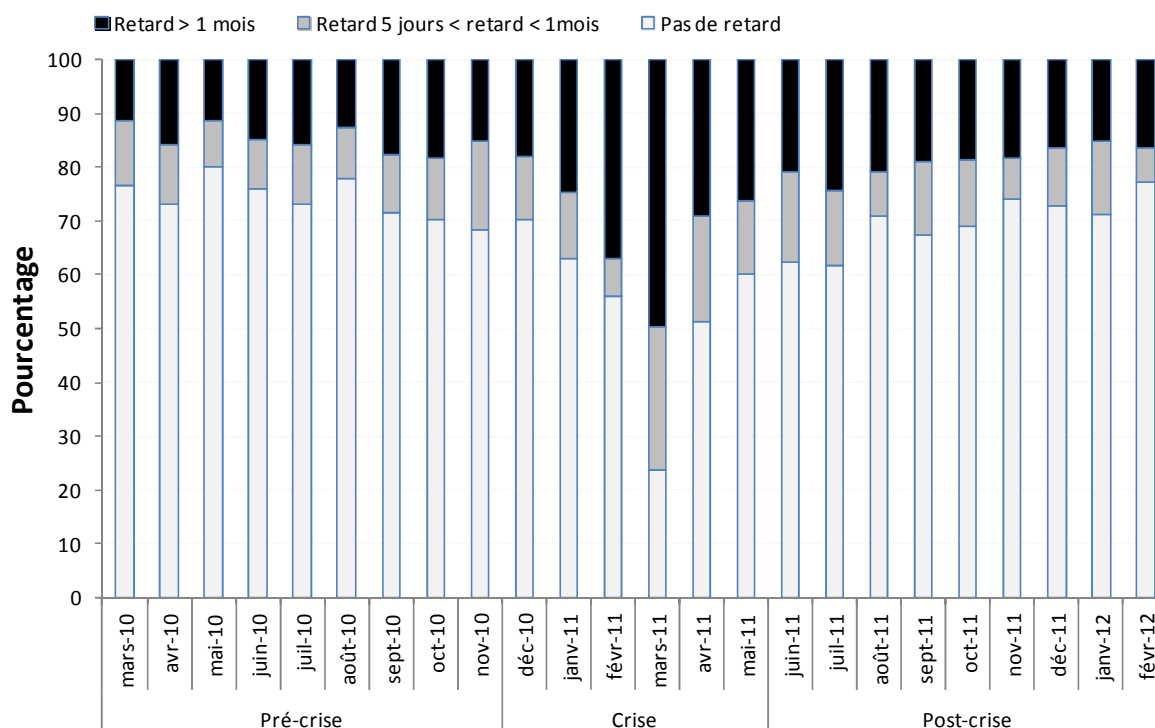


Figure 4 : Pourcentage des patients en retard chaque mois ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Rapport entre le nombre de patients en retard depuis moins de 5 jours, entre 5 et 30 jours et plus de 30 jours ou pas venus et le nombre de visites attendues chaque mois.

3.1.5.2.2 Conséquences de la crise sur le pronostic des patients

Pendant la crise nous avons recensé un décès par balle parmi les patients de l'essai. Nous estimons que 215 patients ont participé à l'exode hors d'Abidjan. D'autres se sont retrouvés déplacés à l'intérieur d'Abidjan, et leur centre a été fermé. Parmi les personnes perdues de vue pendant la crise, certaines sont probablement décédées, d'autres ont interrompu leur traitement ARV, et d'autres ont peut être continué leur traitement ARV dans un autre centre sans qu'on le sache. Pour les deux premières catégories, la crise a eu des conséquences sévères directes.

La question que nous nous sommes posée concerne les conséquences à plus long terme des interruptions de traitement intempestives pendant la crise, notamment en terme d'échec virologique ultérieur du fait de la sélection de résistances liée à l'interruption (221). Cette question concerne donc les personnes qui ont interrompu le traitement pendant la crise, et sont revenues ensuite.

Estimer l'association entre crise et échec virologique et/ou acquisition de résistances à long terme n'est pas une question facile, parce que la crise a eu lieu dans une période calendaire identique pour tous les patients, alors que les inclusions dans Temprano, les mises sous ARV et les bilans de suivis s'étalent dans le temps. Certaines patients de l'essai Temprano ont ainsi terminé leur suivi avant la crise, d'autres ont débuté le traitement ARV après la crise.

Pour étudier cette question, nous avons donc réalisé une étude spécifique, ayant les caractéristiques suivantes :

Objectif : déterminer l'association entre échec virologique à M24 et le fait d'avoir ou non traversé la crise politico-militaire sous ARV, pour les personnes qui avaient débuté le traitement ARV avant la crise.

Population de l'étude : toutes les personnes infectées par le VIH-1 randomisées dans un bras traitement précoce (bras III et IV) de l'essai Temprano avant le 30 mars 2010.

Critères de jugement principaux : (i) pourcentage de personnes ayant une charge virale détectable à M24 ; (ii) pourcentage de personnes ayant au moins une mutation de résistance à un antirétroviral à M24 ;

Période d'étude : l'inclusion dans l'étude est la date d'inclusion dans l'essai Temprano (donc la date de mise sous traitement ARV) ; la date de point est le 1er avril 2012. Tous les suivis ont été censurés à la date théorique de la visite M24 (soit date d'inclusion + 24 mois).

Méthode : les participants ont été séparés en trois groupes :

- ceux qui ont été inclus avant le 30 novembre 2008, et qui devaient donc avoir leur visite M24 avant le 30 novembre 2010 (groupe « pré-crise ») ;
- ceux qui ont été inclus entre le 1er décembre 2008 et le 31 mai 2009, et qui devaient donc avoir leur visite M24 entre le 1^{er} décembre 2010 et le 31 mai 2011 (groupe « per-crise ») ;
- ceux qui ont été inclus entre le 1er juin 2009 et le 31 mars 2010, et qui devaient donc avoir leur visite M24 entre le 1^{er} juin 2011 et le 31 mars 2012 (groupe « post-crise »).

L'association entre critère de jugement virologique à M24 et le groupe a été analysée en régression logistique multivariée, en comparant le groupe « post-crise » au groupe « pré-crise », et le groupe « per-crise » au groupe « pré-crise ». Les deux groupes « per crise » et « post-crise » ont traversé les troubles politico-militaires sous traitement ARV : l'hypothèse est que la fréquence des ruptures de stock pendant la crise peut avoir des conséquences virologiques :

- immédiates, visibles en comparant le groupe per-crise (M24 pendant la crise) au groupe pré-crise (M24 avant la crise) ;
- à plus long terme, visibles en comparant le groupe post-crises (M24 après la crise) au groupe pré-crise (M24 avant la crise).

Résultats :

Caractéristiques initiales :

Six cent quarante et un patients ont été inclus dans cette étude, dont 243 dans le groupe « pré-crise », 169 dans le groupe « per-crise » et 229 dans le groupe « post-crise ». Les principales caractéristiques des trois groupes à la mise sous ARV sont indiquées dans le tableau 3 en page 78. Trois caractéristiques sont significativement différentes entre les groupes : les taux de CD4 et d'hémoglobine, qui sont plus élevés en « per et post crise » qu'en « pré-crise », témoignant du changement des critères d'inclusion en décembre 2009 ; et le régime ARV initial, le groupe pré-crise ayant reçu partiellement le régime à base de trois nucléosidiques comme régime initial, avant qu'il soit abandonné lors de l'amendement N°1.

Statut en fin de suivi :

Le nombre de personnes considérées comme perdues de vue à M24 était significativement plus élevé en « per et post crise » qu'en « pré-crise » (tableau 3, page 78).

Charges virales M24

Les pourcentages de charges virales manquantes à M24 étaient de 12% avant la crise, 17% pendant la crise et 17% après la crise. Les pourcentages de charges virales détectables parmi les charges virales disponibles à M24 étaient de 12% avant la crise, 21% pendant la crise et 19% après la crise ($p=0,02$) (figure 5 page 79).

Parmi les charges virales manquantes à M24, la cause de la plus grande fréquence en per-et post crise était l'augmentation du nombre de perdus de vue (figure 6 page 79). Il n'y avait pas plus de charges virales non réalisées chez les personnes venues à leur visite entre les différentes périodes.

Parmi les charges virales détectables à M24, la distribution en classe n'était pas significativement différente entre la période « pré-crise » et la période « post-crise », avec environ un quart des patients dans chacun des groupes (<3 log, 3-3,9 log, 4-4,9 log, et ≥ 5 log₁₀ copies/ml). Cependant, l'analyse des CV réalisées en période « per-crise » montraient un pourcentage plus élevé de personnes ayant une CV ≥ 5 log₁₀ copies/ml et un pourcentage plus bas de personnes ayant une CV <3 log₁₀ copies/ml par rapport aux deux autres périodes ($p=0,4$) (figure 7 page 80).

Association entre charge virale détectable à M24 et période de suivi

Le tableau 4 page 80, présente les résultats de l'analyse des facteurs associés à une charge virale détectable à M24.

Cette analyse n'inclut que les deux groupes pré-crise et post-crise. Deux facteurs étaient significativement associés à une charge virale détectable à M24 en analyse multivariée : être dans le groupe post-crise, et avoir un indice de masse corporelle bas avant la mise sous traitement ARV.

L'analyse incluant les groupes « per-crise » et « pré-crise » donnent des résultats similaires (non présentés ici).

Discussion

En 10 ans de crise socio-politico-militaire qu'a traversé la Côte d'Ivoire, notre équipe a, à son corps défendant, développé une expertise en gestion des essais en situation de crise, et s'est retrouvée en situation de développer des procédures spécifiques adaptées aux périodes troublées : anticipation des stocks et des visites des patients, liste de personnes déplacées, base de données spécifiques, etc.

La crise post-électorale du premier semestre 2011 a eu une intensité et une durée que n'avaient pas eues les crises précédentes, et l'essai Temprano en a subi de réels dommages collatéraux. Les conséquences de la crise sur l'essai lui-même se sont avérées finalement moins catastrophiques que ce que nous avons craint au plus fort des troubles. Les inclusions ont pu se terminer, et le suivi des patients a pu reprendre avec un taux de perdus de vue qui même s'il a été impacté par la crise reste aujourd'hui dans des limites tout à fait raisonnables.

Par contre, les conséquences pour certains patients sont probablement irréparables.

Certains sont décédés ou ont été perdus de vue pendant la crise.

D'autres auront des conséquences virologiques résultant d'une rupture de traitement pendant la crise, lié au fait que la majorité de nos patients, comme la majorité des personnes sous ARV en Afrique, étaient sous régime à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ces médicaments ont une barrière génétique faible, et une cinétique qui implique un fort risque de sélection de résistances en cas d'arrêt brutal (221). Les résultats de nos analyses indiquent un plus fort taux d'échecs virologiques après la crise et suggèrent que nos craintes

sont fondées. Des analyses par tests de résistance génotypique sont en cours pour approfondir ces données. Les résultats seront disponibles en novembre 2012. Une fois ces résultats complétés, ces données feront l'objet d'un projet d'article.

Tableau 3 : Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano »: caractéristiques initiales et de suivi.

	Pré-crise n=243	Per-crise n=169	Post-crise n=229	P*
Caractéristiques à l'inclusion				
Femme, n (%)	184 (76)	134 (79)	181 (79)	0.59
Age, années, médiane (EIQ)	35 (29-42)	36 (30-43)	35 (29-42)	0.70
Niveau scolaire $\geq$ primaire, n (%)	182 (75)	116 (69)	169 (74)	0.34
VIH 1, n (%)	234 (96)	165 (98)	223 (98)	0.56
Stade clinique OMS, n (%)				0.53
Stade 1	158 (65)	106 (63)	145 (63)	
Stade 2	64 (26)	40 (24)	55 (24)	
Stade 3-4	21 (9)	23 (14)	29 (13)	
Indice de Masse Corporelle, kg/m ² , médiane (EIQ)	22.6 (20.2-25.4)	22.2 (20.0-25.0)	22.3 (20.1-25.1)	0.84
CD4 /mm ³ , médiane (EIQ)	392 (323-479)	381 (314-469)	457 (366-565)	0.0001
Charge virale plasmatique, log ₁₀ copies/ml, médiane (EIQ)	4.8 (4.2-5.3)	4.7 (4.0-5.3)	4.6 (4.1-5.3)	0.35
AgHbS sérique positif, n (%)	30 (12)	13 (8)	24 (11)	0.31
Hémoglobine, g/dl, médiane (EIQ)	10.7 (9.8-11.7)	11.2 (10.2-12.1)	11.3 (10.2-12.3)	0.0005
Clairance créatinine, ml/mn, médiane (EIQ)	106.0 (88.0-129.6)	105.0 (87.7-132.7)	109.8 (91.2-137.0)	0.31
Traitement antirétroviral, n (%)				<0.0001
Tenofovir-emtricitabine-efavirenz	161 (66)	116 (69)	167 (73)	
Tenofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir	11 (5)	52 (31)	61 (27)	
Tenofovir-emtricitabine-zidovudine	71 (29)	1 (1)	1 (0)	
Statut vital à M24				0.04
Décès, n,%	3 (1)	2 (1)	3 (1)	
Perdus de vue	1 (0)	7 (4)	12 (5)	
En vie et en suivi actif	218 (90)	144 (85)	196 (86)	
En retard mais pas perdus de vue	21 (9)	16 (9)	18 (8)	

EIQ : espace interquartile ; * p : seuls les comparaisons entre groupe post-crise et groupe pré-crise sont indiquées ici.

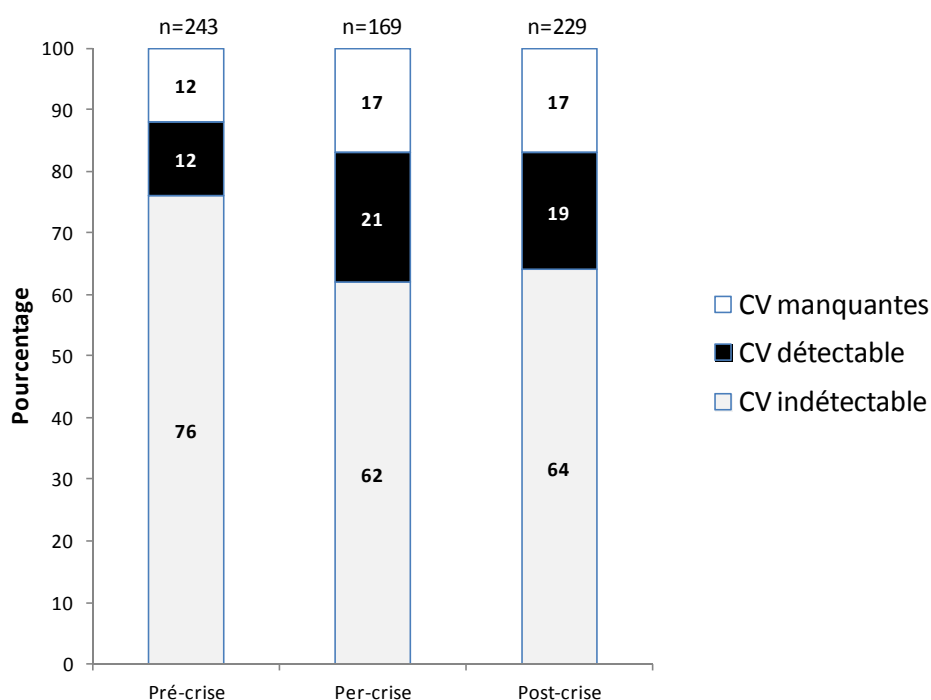


Figure 5. Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : Charges virales détectables, indétectables, et manquantes à M24

Les chiffres indiqués dans les histogrammes sont des pourcentages

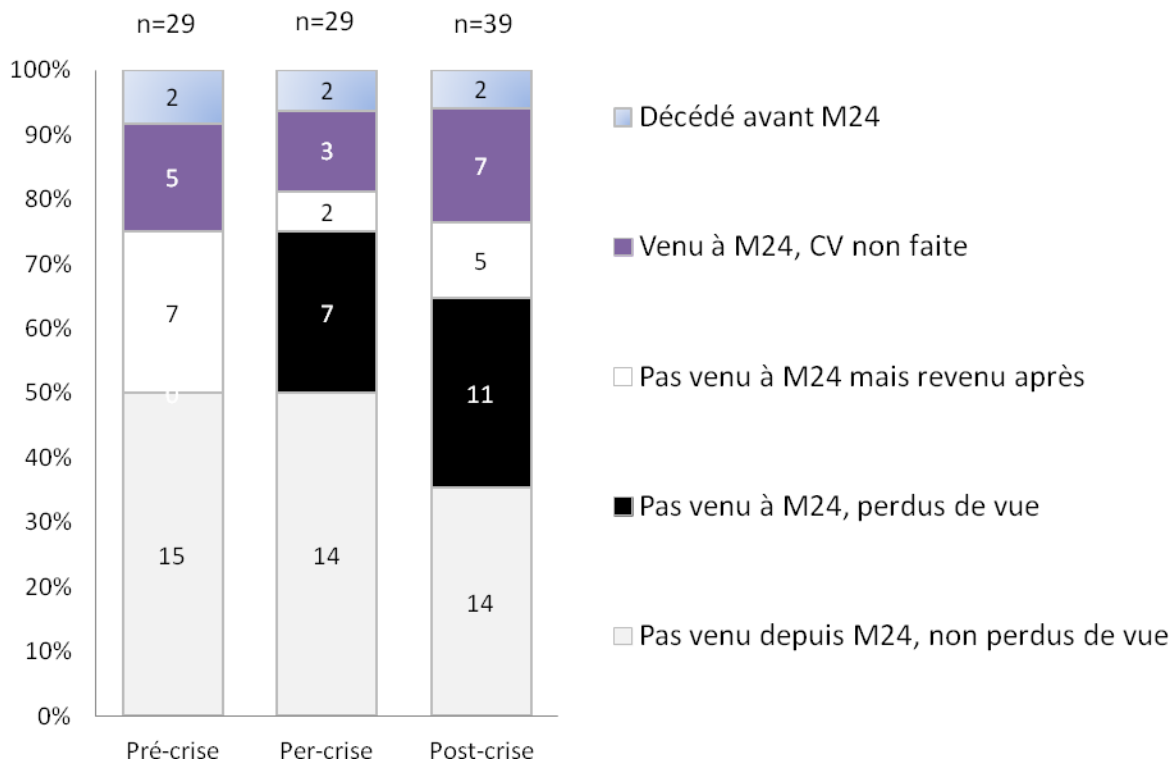


Figure 6. Etude ancillaire « conséquences de la crise de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : raison pour laquelle le résultat de charge virale est manquante à M24

Les chiffres indiqués dans les histogrammes sont des nombres absolus

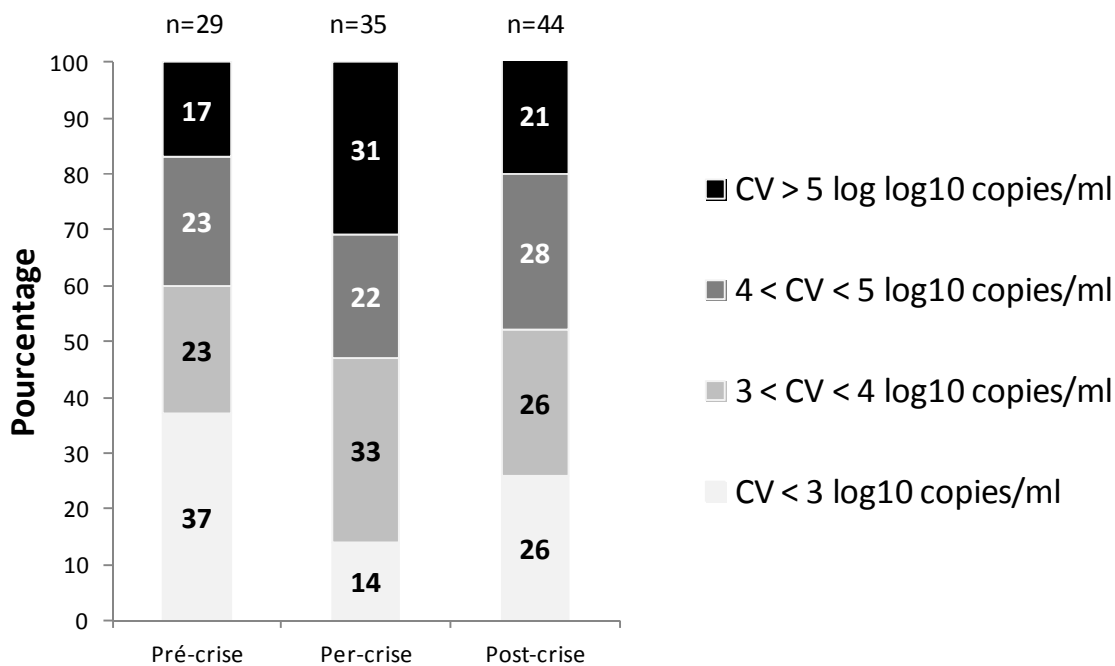


Figure 7. Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : Niveau de charge virale chez les personnes ayant une CV détectable à M24.

Les chiffres indiqués dans les histogrammes sont des pourcentages

Tableau 4. Etude ancillaire « conséquences de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire sur le pronostic virologique des patients inclus dans l'essai Temprano » : Facteurs associés à une CV détectable à M24, analyses uni et multivariée.

	Analyse univariée			Analyse multivariée *		
	OR ⁽¹⁾	IC (95%) ⁽¹⁾	p ⁽¹⁾	OR	IC 95%	p
Période (post vs. pré-crise)	1.79	(1.07-3.00)	0.02	1.79	(1.05-3.04)	0.03
Sexe (femme vs. home)	0.76	(0.43-1.36)	0.36			
Caractéristiques pré-ARV						
Charge virale (<5,0 vs. ≥5,0 log ₁₀)	0.66	(0.39-1.10)	0.11			
Age (≥ 35 vs. < 35 ans)	0.71	(0.42-1.19)	0.19			
Scolarité (jamais vs. ≥primaire)	0.59	(0.34-1.02)	0.06			
CD4 (< 350 vs. ≥ 350/mm ₃)	1.06	(0.61-1.84)	0.84	1.17	(0.66-2.06)	0.60
Stade Clinique OMS (3-4 vs. 1-2)	0.99	(0.42-2.34)	0.98			
IMC (<20.5 vs. ≥20.5 kg/m ²)	2.03	(1.19-3.46)	0.009	2.06	(1.20-3.52)	0.008
Hémoglobine (≤ 9,4 vs. > 9,4 g/dl)	1.56	(0.82-2.97)	0.18			
Régime ARV à M24 (IP vs non IP)	1.31	(0.74-2.31)	0.35	1.27	(0.71-2.27)	0.43

* Modèle final par la méthode pas-à-pas descendante, en maintenant le régime ARV en cours à M24 et le chiffre de CD4 pré-thérapeutique

OR: Odds Ratio, IC: Intervalle de Confiance, p=seuil de probabilité ; IP : régime à base d'antiprotéase ; non IP : régime à base de 3 Inhibiteurs Nucléosidiques de la Reverse Transcriptase (INRT) ou 2INRT+1 Inhibiteur non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase (INNRT), pré-ARV : au moment de la mise sous 1^{er} traitement ARV ; IMC : indice de masse corporelle

3.1.5.3 Morbidité sévère globale

La morbidité fait l'objet d'une procédure de revue de dossiers tous les trois mois, pour valider tous les événements déclarés selon des définitions standards. Les événements classant pour le critère de jugement principal font ensuite l'objet d'une survalidation par une commission d'experts. Pour un rapport d'activité donné, la base de données « événements » est donc toujours cloturée un peu plus tôt que le reste de la base. Au jour du dépôt de cette thèse, la base de données globale a été cloturée au 31 août 2012, et la base de données événements est clôturée au 31 mars 2012.

Globalement dans l'ensemble des quatre bras, le taux d'incidence du critère de jugement principal de l'essai était de 4,0/100 patients-années (IC 95% 3,4 - 4,7) au 31 mars 2012. Ce taux est conforme aux hypothèses du protocole (incidence cumulée de 10% à M30 chez les personnes en traitement ARV différé), sur la base desquelles a été estimée la taille de l'échantillon nécessaire. Aucune analyse intermédiaire n'a été prévue. Les analyses finales par bras auront lieu en décembre 2014, après que le dernier patient inclus ait atteint les 30 mois de suivi dans l'essai.

Le spectre de morbidité sévère est également conforme à ce qui était attendu. Parmi les 118 premiers événements incidents classant SIDA ou bactérien ou tumoral sévères, 66 (55%) étaient des tuberculoses, et 36 (30%) des infections bactériennes invasives.

Le détail des événements validés est indiqué dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Evenements morbides sévères au 31 Août 2012, essai Temprano ANRS 12136.

Total	n=118
Tuberculose active	66
Bactérien invasif	36
<i>Pneumopathies</i>	(16)
<i>Bactériémies isolées</i>	(10)
<i>Sepsis sévère</i>	(1)
<i>Infections uro-génitales invasives*</i>	(7)
<i>Fasciite nécrosante</i>	(1)
<i>Abcès viscéral</i>	(1)
Atteinte méningo-encéphalitique sévère**	4
Lymphome	2
Sarcome de Kaposi	1
Microsporidiose	1
Candidose oesophagienne	4
Tumeurs non SIDA	4

* 6 pyélonéphrites, 1 prostatite **décès dans un tableau d'atteinte neurologique centrale sans exploration permettant de faire un diagnostic

3.1.5.4 Mise sous traitement ARV dans les bras « ARV différé »

Au 31 Août 2012, dans les bras « ARV différé » (bras I et II), 462 (45%) des 1035 personnes incluses avaient été mises sous traitement ARV au cours du suivi dans l'essai.

Parmi les 230 personnes ayant débuté l'essai dans les bras « ARV différé » avec un chiffre de CD4 <350/mm³, 198 (86%) ont débuté un traitement ARV pendant le suivi, dont 120 (61%)

après la date de changement des recommandations OMS et de l'amendement N°2 de Temprano. Parmi les 805 personnes ayant débuté l'essai dans les bras « ARV différé » avec un chiffre de $CD4 \geq 350/mm^3$, 262 (33%) ont débuté un traitement ARV pendant le suivi.

La probabilité de mise sous ARV chez les personnes ayant débuté l'essai avec un chiffre de $CD4 \geq 350/mm^3$ était de 0,12 à M12, 0,37 à M24 et 0,47 à M30 (Figure 8 ci dessous). Cette probabilité est conforme aux hypothèses établies avant l'essai, sur la base de la littérature (308). Les raisons de mise sous traitement ARV sont détaillées dans le tableau 6 ci-dessous.

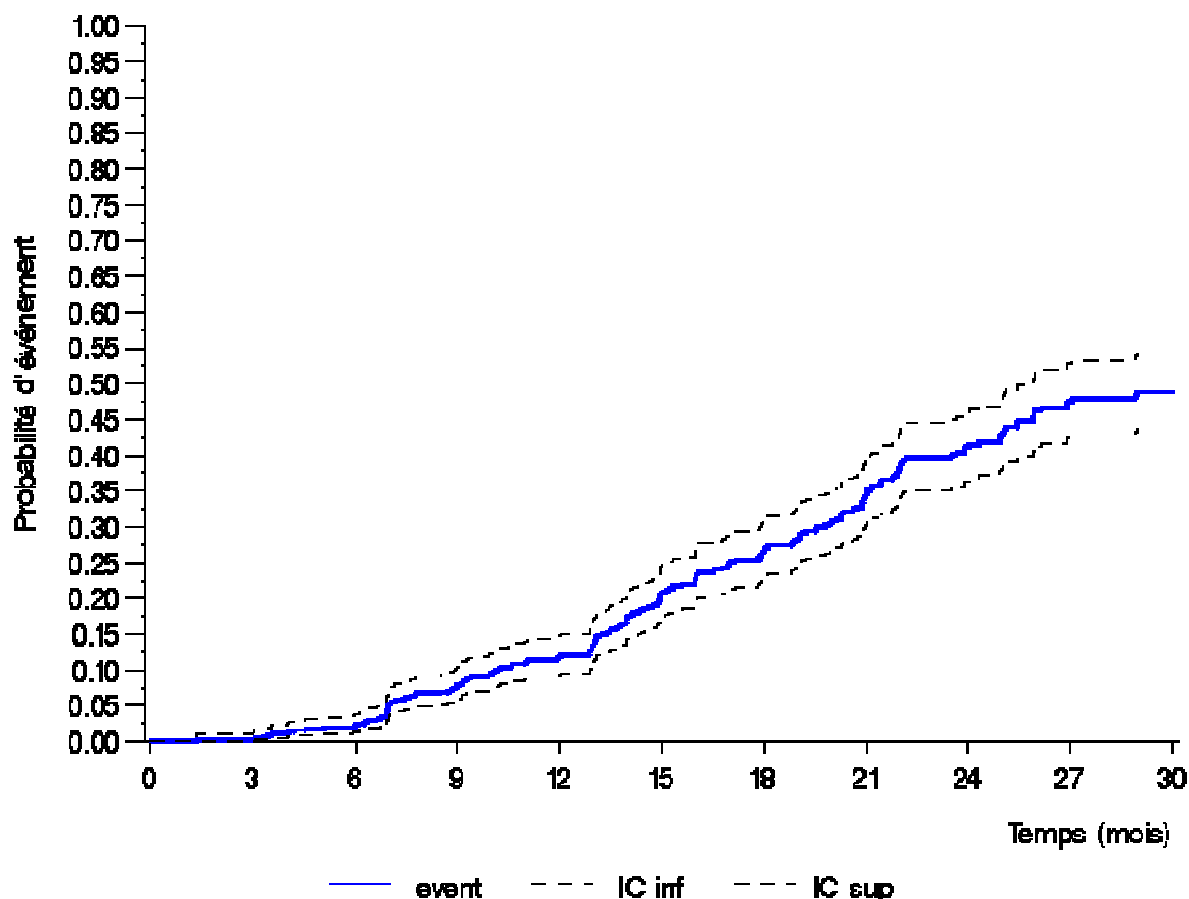


Figure 8: Probabilité de mise sous ARV dans les bras tardifs au 31 août 2012, personnes ayant des $CD4 > 350/mm^3$ à l'inclusion. Essai Temprano ANRS 12136 (n=798)

Tableau 6: Causes de mise sous ARV dans les bras « ARV différés » au 31 août 2012, personnes ayant des $CD4 > 350/mm^3$ à l'inclusion. Essai Temprano ANRS 12136 (n=798)

	n (%)	
	262	(100%)
Total		
Stade 1 et $CD4 < 350/mm^3$ (nouvelles recommandations)	145	(55 %)
Stade 1 et $CD4 < 200/mm^3$ (anciennes recommandations)	7	(3 %)
Stade 3 et $CD4 < 200/mm^3$ ou $< 350/mm^3$	22	(8 %)
Stade 2 et $CD4 < 200/mm^3$ ou $< 350/mm^3$	5	(2%)
Stade 4 et $CD4 > 350/mm^3$	24	(9%)
Chute brutale des $CD4$ et $CD4 > 350/mm^3$	1	(<1%)
Grossesse et $CD4 > 350/mm^3$	53	(20 %)
Autres	5	(2 %)

*non-respect de la procédure (n=1), patient déjà sous ARV (n=1), hépatite virale B active (n=1), AVC (n=1)

3.1.5.5 Dépistage de la tuberculose active avant initiation de l'INH

3.1.5.5.1 Contexte

Dès les années 1980, la tuberculose a été très vite reconnue comme la principale cause de morbidité sévère chez les adultes infectés par le VIH en Afrique sub-Saharienne. Presque trente ans plus tard, cela continue d'être le cas, y compris chez les personnes sous traitement antirétroviral. En 2010, on estimait que la tuberculose était responsable de plus d'un quart des décès des adultes infectés par le VIH dans le monde (309-316).

Devant ce constat, des essais randomisés ont été réalisés dès le début des années 90, afin d'évaluer l'efficacité d'une chimioprophylaxie pour prévenir le développement d'une tuberculose active chez des sujets n'en présentant pas les symptômes.

A la fin des années 1990, une méta-analyse des sept premiers grands essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse chez des adultes infectés par le VIH, qui ont eu lieu au Mexique, en Haïti, aux Etats-Unis, en Ouganda, au Kenya et en Zambie (27-30, 317-319), a donné les résultats suivants (320) :

Dans ces essais, 2367 patients ont été randomisés pour recevoir une prophylaxie par isoniazide (INH), et 2167 pour recevoir un placebo ou ne pas avoir d'intervention. Dans six des sept essais, les patients recevaient de l'INH pendant six mois (de façon quotidienne ou deux fois par semaine) et dans le dernier essai de l'INH pendant 12 mois, pour un suivi variant entre 0,4 et 3,2 ans. La méta-analyse a estimé le risque relatif de développer une tuberculose active à 0,58 (IC95% 0,43-0,80), et le risque relatif de décès à 0,94 (IC95% 0,83-1,07) chez les personnes recevant l'INH comparées à celles sous placebo ou sans intervention. Dans les sous-groupes de personnes à test cutané à la tuberculine positif et négatif, le risque relatif de tuberculose était respectivement de 0,40 (IC95% : 0,24-0,65) et 0,84 (IC 95% : 0,54-1,30) sous INH en comparaison avec l'absence d'INH. Plusieurs méta-analyses réalisées dans les années suivantes aboutiront au même type de résultats (321, 322).

A la même période, d'autres essais ont comparé les prophylaxies à l'INH pendant six mois à des bi- ou tri-thérapies associant INH, rifampicine ou rifabutine, et/ou pyrazinamide pendant 2 à 3 mois, avec comme résultats des bénéfices comparables en terme de réduction d'incidence de la tuberculose (28, 323, 324).

Donc l'INH pendant six mois réduisait l'incidence de la tuberculose, surtout chez les patients ayant un test à la tuberculine positif. Des régimes alternatifs combinés, plus courts mais plus compliqués, ne faisaient pas mieux.

Plus récemment, des essais comparant l'INH pendant six mois à des durées beaucoup plus longues ont donné des résultats contradictoires, et n'ont pas pour l'instant changé fondamentalement la conclusion : la durée de référence de cette prophylaxie reste de six mois (325, 326).

Suite à ces essais dont les résultats étaient clairs et concordants, l'OMS a recommandé l'usage de la chimioprophylaxie antituberculeuse par INH pendant six mois dès 1993, puis de façon plus précise en 1999 et en 2010 (292, 327-331).

Dans ces diverses recommandations de l'OMS, les précautions à prendre pour s'assurer de l'absence de tuberculose active avant de prescrire l'INH ont évolué.

En 1993 puis 1999, le texte des recommandations OMS disait expressément que la radiographie du thorax devait être réalisée systématiquement avant la pratique de la chimioprophylaxie (*« Même s'il est avéré que la plupart des sujets atteints de tuberculose évolutive ont des symptômes, il est recommandé, tant que la validité des différents outils de dépistage ou algorithmes n'est pas établie, de faire une radiographie thoracique chez tous les sujets avant d'envisager le traitement prophylactique »*) (329).

En 2010, la radiographie pulmonaire systématique a disparu des recommandations, au profit d'une approche entièrement clinique : *« les adultes et adolescents vivant avec le VIH doivent être dépistés pour la tuberculose avec un algorithme clinique, et ceux qui ne déclarent aucun symptôme parmi les suivants : toux, fièvre, perte de poids ou sueur nocturne, sont peu suspects de tuberculose et doivent se voir proposer la prophylaxie »*.

Ce changement de recommandations sur la pratique de l'élimination d'une tuberculose active avant prophylaxie est basé sur la valeur prédictive négative de l'absence des quatre symptômes, estimée à 97,5% dans une population où la prévalence de la tuberculose est de 5%, dans une méta-analyse réalisée spécialement pour la préparation de la révision des recommandations (327, 332).

Dans l'essai Temprano, il a été décidé de laisser aux médecins le soin de juger cliniquement de l'absence de tuberculose active, et de ne pas exiger de radiographie du thorax avant l'inclusion. Cependant, par sécurité et pour ne pas risquer de mettre sous INH d'emblée des personnes incluses sur la base d'un seul raisonnement clinique, nous avons également décidé deux mesures :

- (i) la réalisation systématique d'une radiographie de thorax immédiatement après l'inclusion, à titre d'imagerie de référence ;
- (ii) le décalage d'un mois entre inclusion et début de la prophylaxie par INH pour les personnes randomisées dans les bras II et IV, de façon à disposer d'un recul minimal de suivi dans l'essai permettant aux médecins de voir la radiographie du thorax d'inclusion et de détecter d'éventuels signes cliniques évocateurs avant la mise effective sous INH.

Nous avons analysé cette expérience de Temprano sur les 1400 premières personnes incluses, dans un manuscrit reproduit en pages suivantes 86 à 109.

Screening for active tuberculosis prior to Isoniazid Preventive Therapy among HIV-infected African adults with high CD4 counts: is chest X-ray essential?

Moh R, Danel C, Ouassa T, Gabillard D, Ouattara E, Le Carrou J, Bohoussou F, Badje A, N'takpe JB, N'Chot C, Messou E, Eholie, S, Anglaret X.

Manuscrit soumis à PLoS ONE (en révision)

Screening for active tuberculosis prior to Isoniazid Preventive Therapy among HIV-infected African adults with high CD4 counts: is chest X-ray essential?

Raoul Moh^{1,2}, Christine Danel^{1,2}, Timothée Ouassa^{2,3}, Delphine Gabillard^{1,2}, Eric Ouattara^{1,2}, Jérôme Le Carrou^{1,2}, Franck Bohoussou², Anani Badjé², Jean-Baptiste N'takpé², Célestin N'Chot^{1,2}, Eugène Messou^{1,2}, Serge Eholié^{2,4}, Xavier Anglaret^{1,2}

¹ Univ. Bordeaux, ISPED, F-33000 Bordeaux, France ; INSERM, Centre INSERM U897, F-33000 Bordeaux, France

² Programme PAC-CI, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

² Laboratoire du CeDReS, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁴ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

This research was supported by the French National Agency for Research on AIDS and viral Hepatitis (Agence National de Recherche sur le Sida et les hépatites virales, Inserm-ANRS, Paris, France; Grants Inserm-ANRS 12136)

Corresponding Author:

Raoul Moh, MD, MPH

Programme PACCI

CHU Treichville USAC-extension

18 BP 1954 Abidjan 18,

Côte d'Ivoire

Phone: +225 21 75 59 60

Fax: +225 21 24 90 69

email: raoul.moh@pacci.ci

rmoh73@gmail.com

These data have been presented in part at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, USA, 16-19 February 2010 (Abstract n°774).

Running Head: TB screening before INH prophylaxis in West Africa

Abstract

Background: According to WHO guidelines, chest radiography is not a requirement for initiating isoniazid preventive therapy (IPT) in HIV-infected adults with no symptoms of active tuberculosis (TB).

Methods: The Temprano trial assesses the efficacy of two interventions in adults with high CD4 counts in Côte d'Ivoire, West Africa: immediate antiretroviral therapy (ART) (compared to deferred ART until WHO criteria are met), and 6-month IPT (compared to no IPT). Prior to inclusion, patients are screened with a clinical algorithm. All patients undergo chest radiography at Day-1. Patients assigned to IPT start INH at Month-1, provided no sign or symptoms evocative of TB (SSETB) are documented between inclusion and Month-1. We report the frequency of undiagnosed prevalent TB in patients enrolled in the trial and the efficacy of the trial procedures to catch up with undiagnosed active TB at enrolment and avoid giving IPT to patients with undiagnosed active TB.

Results: Among 1388 enrolled patients (mean CD4 447/mm³), 27 (2%) had active TB diagnosed after inclusion but with documented pre-existing SSETB. The latter included abnormal chest radiography at Day-1 in 24 (89%) patients. Of the 693 patients assigned to IPT, 10% never started IPT because of SSETB (including all patients with confirmed TB). Of the 90% patients on IPT, 5% stopped IPT prematurely (main reasons: SSETB 16%, adverse events 26%, poor adherence 32%, other 26%).

Conclusions: 2% of adults considered free of active TB on the basis of clinical screening had active TB. None of them received IPT thanks to the one-month buffer time between inclusion and IPT initiation. Systematic chest radiography was essential to prevent TB patients from receiving IPT.

Introduction

At the end of 2010, 6.6 million people had received antiretroviral treatment (ART) worldwide (333). Due to rapid scale-up and sustain access to ART, the number of deaths from AIDS-related causes fell to 1.8 million in 2010, down from a peak of 2.2 million in the mid-2000s (333). Despite these encouraging figures, tuberculosis (TB) remains the main cause of HIV-related morbidity and mortality in low-resource settings (309, 310, 312, 334, 335). In 2010, TB among people living with HIV accounted for 13% of all new TB cases worldwide, and 360,000 people died of HIV-related TB (336).

World Health Organization (WHO) recommends the three I's approach to reduce TB associated mortality among people living with HIV: intensified TB case-finding, infection control through the provision of ART and isoniazid preventive therapy (IPT) (337). Preventive therapy with an inexpensive daily dose of isoniazid significantly reduces by up to 64% the risk that latent TB will progress to active disease. IPT has proved efficacy in many large randomized controlled trials (28-31, 317, 320, 321, 323, 325, 335, 338-340), which led WHO to repeatedly recommend it since 1993 (329, 341-344). Despite such evidence and recommendations, IPT coverage is still very low (344-346). This is due partly to the difficulty in ruling out active TB before IPT prescription within routine conditions of resource-constrained settings, and the fear from national TB programs that this may increase TB drug resistance (344, 346, 347).

In the 2010 IPT guidelines for people living with HIV, WHO experts recommended that all adults and adolescents living with HIV should be screened for TB with a clinical algorithm, and that those who do not report current cough, fever, weight loss or night sweats should be considered unlikely to have active TB and be offered IPT. Chest radiography was not a requirement for initiating IPT in adults with none of these symptoms (344).

In 2008, we launched a randomized trial in Abidjan, Côte d'Ivoire, to assess the efficacy of immediate ART with or without 6-month IPT in HIV-infected adults with high CD4 counts. In this still ongoing trial we use a clinical algorithm to screen eligible patients for isoniazid, as recommended by WHO. Patients with any symptom evocative of TB undergo further tests, and those with confirmed active TB are excluded. Once enrolled in the trial, patients undergo two additional procedures: (i) all participants have a chest radiography at Day-1 following enrolment, even if all of them are supposed free of symptoms of TB; (ii) patient assigned to IPT starts INH at month-1, after a one-month buffer time during which unnoticed or unreported signs/symptoms of TB at Day-0 could become visible. We report the frequency of undiagnosed prevalent active TB in the first patients enrolled in the trial, and the efficacy of the trial procedures to catch up with undiagnosed active TB at enrolment and avoid giving IPT to patients with undiagnosed active TB.

Methods

Patients

Here, we report baseline and follow-up characteristics up to the Month-7 visit in the trial, for patients enrolled between March 2008 and June 2010 in the Temprano ANRS 12136 trial. The study period went from March 2008 (first enrolment) to January 2011 (Month-7 visit of the last patient).

Temprano ANRS 12136

Temprano is a multicentric randomized open-label trial to assess the benefits and risks of initiating ART earlier than currently recommended by WHO, with or without a 6-month IPT. The trial was launched in March 2008 in Abidjan and is still ongoing. It will end in December 2014.

The trial inclusion criteria are: HIV-1 or HIV 1+2 dual seropositivity; age ≥ 18 years; signed informed consent; absence of ongoing active TB; no ongoing pregnancy; and no CD4 count-based or clinical stage-based indication to start ART immediately according to WHO guidelines. The latter criterion evolves in line with WHO guidelines updates: from March 2008 to November 2009, patients had been enrolled in case they had $250 < \text{CD4 count} \leq 350/\text{mm}^3$ and were at WHO clinical stage 1, or had $350 < \text{CD4 count} \leq 600/\text{mm}^3$ and were at clinical stage ≤ 4 ; As of December 2009, following WHO rapid advice on ART for adults and adolescents, the inclusion criteria became $350 < \text{CD4 count} \leq 800/\text{mm}^3$ and clinical stage ≤ 4 . Patients with $<350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ were no longer included.

Once enrolled, patients are randomized into four arms: immediate ART, deferred ART, immediate ART plus 6-month IPT, and deferred ART plus 6-month IPT. Immediate ART consists of starting ART at inclusion (Day-0), irrespective of patients' CD4 count and clinical stage. Deferred ART consists of starting ART at any time during follow-up, as soon as WHO clinical and immunological criteria for starting ART are met. IPT consists of a 6-month course of isoniazid (300 mg once a day), starting at the Month-1 visit and stopping at the Month-7 visit. The trial sample size was calculated at 2072 participants. Each participant will be followed during 30 months. The main outcome of the trial is the occurrence of a new episode of severe morbidity, including AIDS-defining diseases, non-AIDS defining severe bacterial diseases, non-AIDS defining cancers, and any event leading to death.

The trial protocol was approved by the institutional review board of the French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (Inserm-ANRS, Paris) and by the National Ethics Committee of Côte d'Ivoire. It has been registered on clinicaltrials.gov under the following identifier: NCT00495651.

Pre-inclusion TB screening

Prior to inclusion, the trial physicians are asked to detect active TB in all eligible patients, using the WHO clinical algorithm. All patients showing cough, fever, weight loss or night sweats undergo at least chest radiography and three sputum examinations. Patients with any other sign or symptoms evocative of TB (e.g. lymphadenopathy) undergo other appropriate

tests (e.g. lymph node aspiration). Patients with proven active TB are definitively considered non eligible.

Scheduled visits, tests and treatments other than IPT

On Day-0, blood samples are collected for blood cell count, CD4 cell count (True Count[®] technique, FACScan[®], Becton Dickinson), serum transaminases, serum creatininemia, glycemia, serum QuantiFERON[®]-TB Gold test, and plasma HIV-1 RNA (real-time PCR, Taq Man technology Abi Prism 7000, Applied Biosystems, detectability 300 copies/mL). Patients are given a chest radiography prescription, which they are asked to undergo on the same day or at Day-1, and which they are asked to bring back to the physician at their following visit at the trial center.

Patients randomized to immediate ART are asked to start treatment at Day-1. The first-line regimen is preferably a fixed dose combination of tenofovir disoproxil fumarate 300mg and emtricitabine 250 mg (Truvada[®], Gilead, 1 tablet once a day) plus efavirenz 600 mg (Stocrin[®], MSD, 1 tablet once a day). Patients with contra-indication to efavirenz (HIV-dual positive patients, women who refused to take contraception, and women who once received nevirapine monodose during pregnancy) are given either Truvada[®] plus zidovudine 300 mg (1 tablet twice a day, as provided by the Côte d'Ivoire national public pharmacy) or Truvada[®] plus lopinavir/ritonavir 400/100 mg (Kaletra[®], Abbott, 2 *heat-stable* tablets twice a day).

All patients with a CD4 count $<500/\text{mm}^3$ are prescribed cotrimoxazole prophylaxis (960/160 mg once a day).

At the end of the Day-0 visit, patients are asked to show up for trial scheduled visits at Day-8, Month-1, Month-2, Month-3, and every 3 months thereafter. CD4 count and plasma HIV-1 RNA are measured every six months. Patients have access to their study clinic at any time during the interval as soon as they have clinical problems. Standardised questionnaires are used to record baseline and monthly characteristics. Transport, consultations, investigations, hospitalizations and drugs are free.

Isoniazid Preventive Therapy

At Month-1, patients assigned to IPT are asked to start INH, provided they show none of the following contra-indication: (i) serum transaminases $>2.5 \times$ upper limit of normal at Day-0 (trial tests) or at any time between Day-0 and Month-1 (unscheduled tests) ; (ii) abnormalities evocative of current active TB on the chest X-ray performed at Day-1, or on any new unscheduled chest X-ray between Day-0 and Month-1; (iii) pregnancy, and ; (iv) any ongoing sign or symptoms evocative of TB.

Active TB documentation

During follow-up in the trial, patients with signs or symptoms consistent with TB are investigated with appropriate examination of specimen for the presence of mycobacteria, and any other appropriate tests. Each episode of morbidity is reviewed by an independent event documentation committee. The following criteria are required for the diagnosis of active TB: (i) *Definitive tuberculosis*: Clinical signs suggesting TB and *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* or *M. africanum* identified in any specimen cultures, or Typical appearance of caseous

histological samples; (ii) *Probable tuberculosis*: Clinical signs suggesting TB, and evidence of acid-fast resistant bacilli (or typical appearance in auramine staining) in sputum sample and other extra-pulmonary liquids and tissues; or typical granulomatous appearance of the histological sample, and significant improvement after specific anti-TB treatment; (iii) *Possible tuberculosis* : Clinical signs compatible with TB for >30 days; and no other criteria for definitive or probable TB; and no improvement after non-specific broad-spectrum antibiotic treatment; and significant improvement after specific anti-TB treatment.

The event documentation committee examines whether the episodes of TB, even if documented after Day-0, can be proved to have started before Day-0 or not. Patients are considered to have undergone: (i) a prevalent episode of active TB if the first objective sign of TB recorded in the trial case report form or in the patient's clinical center file is proved to exist prior to or at Day-0; (ii) an incident episode of active TB if no objective sign of TB can be clearly proved to exist prior to or at Day-0. Whenever a doubt existed, the episode is conservatively labeled "incident".

For patients with active TB, the first line curative regimen is 2ERHZ/4RH regardless TB location.

Laboratory tools

Samples are processed with acid fast bacilli smear (AFB) after auramine staining and then cultured on both BacT/Alert® 3D liquid culture system (bioMérieux, Durham, NC, USA) and Loweinsten-Jensen (LJ) medium. Positive BacT/Alert® vials are analyzed by Ziehl-Neelsen staining to confirm the presence of AFB. For all positive cultures, the differentiation between *Mycobacterium tuberculosis* complex strains and mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) is conducted by the mean of morphological characteristics and the radiometric NAP® (p-nitro-alpha-acetylaminobeta-hydroxypropionophenone) inhibition test (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA). Drug susceptibility testing (DST) is performed by using a broth based assay, the Bactec S.I.R.E.® Drug kit (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD).

Data analysis

For the present study, baseline was the date of enrolment (Day-0). The end of study date was the month-7 visit. This was a descriptive study aiming at estimating the overall prevalence of pre-existing TB, with no aim to compare groups or look for associated factors.

We described the distribution (mean, standard deviation, median and interquartile range) of continuous variables, and the proportion of patients in each category for categorical variables. The main outcome was the frequency of prevalent active TB. Secondary outcomes were the percentage of patients who received IPT among those randomized in IPT groups, the percentage of patients who completed the 6-month course among those who started IPT, and the reasons for not starting IPT or for stopping IPT prematurely.

Analyses were performed with SAS® software (version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Baseline and follow-up characteristics

Between March 18, 2008 and December 31st, 2010, 1388 patients were enrolled in the trial, and equitably randomized into the four strategies. 78% were women, 89% were at WHO clinical stage 1 or 2, and only 3% reported a past history of active TB (Table 1). 50% of patients were randomized to start ART at Day-0, and an additional 4% who were randomized into deferred ART started ART between Day-0 and Month-7 because they have met WHO criteria to start ART. In the 54% patients who once started ART, the first-line ART regimen was tenofovir-emtricitabine plus efavirenz in 69%, tenofovir-emtricitabine plus zidovudine in 10%, and tenofovir-emtricitabine plus lopinavir/ritonavir in 21%. At the end of the study period, 98% of patients were still alive and in active follow-up.

Active TB between Day-0 and Month-7

Between Day-0 and Month-7, active TB was diagnosed in 49 patients (Table 1). The event documentation committee classified the episode of TB as prevalent in 27 patients, and incident in 22 patients.

The key objective signs leading to a definite classification of the 27 episodes as prevalent included (Table 2): significant abnormalities on the Day-1 chest X-ray in 24 episodes (89%), evidence that peripheral TB lymph nodes were noticed before Day-0 in one episode, and evidence that a syndrome evocative of TB (fever, weight loss, and abdominal lymph nodes) was clearly recorded before Day-0 in two episodes.

Of the 27 episodes of prevalent TB, 15 were diagnosed in patients from immediate ART groups and 12 in patients from deferred ART groups. None of the 27 patients had a history of TB. Cultures were positive for *Mycobacterium tuberculosis* in 17 episodes (sputum, n=13; gastric aspirates, n=3, lymph node fluid, n=1). In the 10 remaining episodes, the criteria for TB diagnosis were clear TB signs (fever, pleural effusion with lymphocytic predominance, n=5; fever, weight loss and abdominal or thoracic lymph nodes, n=3; fever, cough, and cavitory lesion on chest x-ray, n=1; fever, lung parenchyma abnormalities and positive acid-fast resistant bacilli in gastric aspiration, n=1) and significant improvement after specific anti-TB treatment.

For the 22 episodes of incident TB, the event documentation committee could find no objective sign that the episode had started before Day-0. All the 22 patients had normal chest X-ray at Day-0. The first signs of TB were recorded between Day-0 and Month-1 in seven episodes, and after Month-1 in the remaining 15. Of the former, two were diagnosed in patients from immediate ART groups and five in patients from deferred ART groups.

Isoniazid preventive therapy

Of the 1388 participants, 693 patients were randomized to receive IPT.

Of these, 66 patients (9.5%) never received IPT, including 39 (6.0%) because of signs or symptoms evocative of TB and 17 (2.5%) for other reasons (abnormal serum transaminases, n=4; pregnancy, n=3; did not show up for Month-1 visit, n=10) (Table 3).

Of the 39 individuals who did not start IPT because of signs or symptoms, 16 were confirmed to have active TB, including 12 with prevalent TB and 4 with incident TB that started during the first month of follow-up. No patients with prevalent TB or incident TB occurring during the first months started IPT.

Of the 627 patients who started IPT, 589 (94%) completed the 6-month course and 38 (6%) stopped IPT prematurely, including 17 who used to concomitantly receive ART and 21 who were not receiving ART (Table 4). Reasons for IPT discontinuation were adverse events (n=10, 1.6%), signs/symptoms of TB (n=6, 1.0%), pregnancy (n=4, 0.6%), patients' non attendance for pharmacy refill (n=14, 2.2%), death before Month-7 (n=2, 0.3%), and physicians neglect of prescribing isoniazid as scheduled (n=2, 0.3%). Of the six patients who discontinued IPT because of signs or symptoms evocative of TB, only one was further confirmed to have active TB and started antiTB treatment.

Discussion

Despite clear recommendations, IPT keeps being underused in sub-Saharan Africa for two reasons. One the hand, for the fear that providing INH monotherapy to patients with masked active TB may increase drug resistance (344-347); and on the other, the doubt about whether the short term benefits of a 6-month INH course be preserved after the end of treatment, in countries where the risk of TB re-infection is high (347). In Côte d'Ivoire, the national TB program does not allow IPT. However, it has allowed for providing IPT to half of the patients randomized in the Temprano trial in order to have a better understanding of IPT feasibility in the field conditions and inform further national guidelines.

While most IPT trials were performed in the pre-ART era (31, 320), the future of IPT is likely to lie in being given sequentially or in combination with ART in patients at early stages of immunosuppression. Prescribing IPT prior to early ART would prevent patients from developing unmasked TB and IRIS, two frequent early events in patients starting ART in sub-Saharan Africa (348, 349); and early starting ART would allow to keep the benefits of IPT on the long term basis.

Excluding active TB before giving IPT is essential to avoid exposing active TB patients to INH monotherapy (344). Because TB signs and symptoms are more typical (350), extra-pulmonary TB locations are less frequent (351, 352), and truly asymptomatic patients are more frequent with increasing CD4 counts, WHO recommendation that patients be screened with a clinical algorithm and that chest radiography is not a requirement for initiating IPT in adults with no symptoms seems particularly appropriate in patients with higher CD4 counts (313, 325, 332, 353-356).

Our study provides two contradictory messages in that respect.

On the one hand, it is true that 98% of patients screened with a clinical algorithm and assumed to be free of current active TB were truly free of active TB, as per the fact that no TB episode was documented thereafter while followed with standardized procedures and free access to TB case-finding in a randomized trial.

On the other hand, among these patients with high CD4 counts and with assumption that they did not show symptoms of TB, 2% actually had active TB, as documented during their first month of follow-up in the trial. Importantly, baseline chest X-Ray was part of the key evidence that the episode of active TB had pre-existed in 89% of cases. Outside the context of a randomized trial, and in the context of a routine program of IPT, these patients with ongoing active TB disease would have probably started IPT. These findings, which contribute to put a figure on the added value of a systematic chest X-Ray before IPT, are consistent with previous reports from patients with no symptoms screened for TB before IPT in Botswana (357, 358).

In our study, even if patients were supposed not to have active TB prior to inclusion, we instituted a one-month buffer time before IPT initiation, in order to give time to patients and physicians to better declare or appreciate signs or symptoms evocative of TB that might have been overlooked during their prior follow-up outside the trial framework. Ten percent of

patients who would have started IPT without the one-month buffer period were not prescribed IPT at Month-1, which also gives two contradictory messages. On the one hand, all patients with proved active TB, including those with pre-existing TB, and those with new TB episodes unmasked by ART initiation, did not receive IPT thanks to this buffer period. On the other hand, 5% of patients did not start IPT because of signs and symptoms evocative of TB and were further proved not to have active TB. Whereas this percentage of patients excluded from IPT is lower than the percentage reported in previous IPT studies (325, 359, 360), probably due to the fact that our patients had higher CD4 counts, it still represents a significant percentage of patients incorrectly excluded from the intervention. This illustrates the trade-off between incorrectly providing IPT to patients with active TB and incorrectly excluding from IPT patients with symptoms but no active TB (361). Similarly, 1% of patients who started IPT were further asked to stop it because of the occurrence of signs or symptoms evocative of TB among which only 0.2% had confirmed active TB.

As expected, IPT was well tolerated (320, 360, 362). Among the 6% of patients who stopped IPT, only 1.6% had liver abnormalities, neurological side effects or hypersensitivity. These figures are in the range of those previously reported (27, 28, 30, 317, 325, 363, 364). Only 2% percent of our patients stopped IPT on their own, a figure lower than the 11% reported from Botswana (360), which may be explained by the fact that our patients were followed under trial conditions, as opposed to routine field conditions.

Our study has several limitations. First, it is not representative of the overall populations of HIV-infected adults with high CD4 counts and deemed to have no symptoms evocative of TB in Côte d'Ivoire. Patients screened for TB in the pre-inclusion phase of the trial are part of the overall populations of HIV-infected patients receiving care in the clinical centers participant into the trial, but the other trial exclusion criteria may have excluded a group of patients with different characteristics. Second, although the evidence is strong that TB episodes labeled prevalent by the event documentation committee were truly pre-existing episodes, the evidence is not as strong that those labeled incident were truly new TB cases. In other words, some incident episodes may have started prior to inclusion in the trial, and our 2% estimates of pre-existing TB is probably to be considered as the lower bound of the estimate. Third, we did not use new TB tests such GeneXpert, that could be used alone or in combination with systematic chest X-ray in the pre-IPT screening (345, 365) .

In conclusion, our study shows that, among HIV-infected adults with high CD4 count and no symptom of active TB according to their physicians, 2% had active TB and could have received IPT if IPT was recommended in Côte d'Ivoire. This percentage fell to 0% after a one-month buffer period, during which physicians had time to reconsider their first impression and to review the results of a systematic chest X-ray.

Acknowledgements

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

We gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CEPREF, USAC, CIRBA, CNTS, La Pierre Angulaire, Hôpital Général Abobo, Formation Sanitaire Anonkoua Kouté, Centre de santé El Rapha, Programme PACCI team and INSERM U897 teams: Abanou Matthieu, Aman Adou, Anasthasie Yapou, Bombo Léontine, Célestin N'chot, Christian Kouadio, Djetouan Hugues, Djobi-Djo Edouard, Goly Jocelyn, Kassi Marie-Cécile, Koffi- N'Dri Aholi, Konan Sylvie, Konaté Mamadou, Kouadio Bertin, Kouamé Martin, Kouamé Ferdinand, Kouadio Victoire, Kouakou-Aboua Adrienne, Kouakou Yao, Kouamé Antoine, Kouamé Ferdinand, Kouamé Gérald, Labibi Georgette, Lokou Benjamin, Moh Jules, N'Dri Marie Julie, Nalourgou Tuo, N'Goran Brou, Nogbout Marie-Pascale, Orne-Gliemann Joanna, Kouadio Cheftin, Ouattara Minata, Oupoh Joséphine, Sidibé Abdelh, Siloué Bertine, Soro Adidiata, Tchehy Amah-Cécile, Yao Emile, Yao Juliette

We thank **Gilead Sciences** (Isabelle Wannepain, Pascal Petour, Camille Aubron Olivier, Valérie Tillet) for the donation of Truvada®, and **Merck Sharp & Dohme** (Alexandre Aslan, François Durand, Alix de Jacquilot) for the donation of Stocrin®

Conflict of interest

The authors do not have any commercial or other associations that pose a conflict of interest.

Funding support:

This trial was supported by a grant from the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS, Paris, France; grants ANRS 12136).

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

Members of the ANRS 12136 Temprano trial Group:

Clinical care in Abidjan, Côte d'Ivoire

- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT): Emmanuel Bissagnene, Serge Eholie (principal investigator), Gustave Nzunetu, Cyprien Rabe, Sidibé Baba.
- Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA): Olivier Ba-Gomis, Henri Chenal, Marcelle Daligou, Denise Hawerlander.
- Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS): Lambert Dohoun, Seidou Konate, Albert Minga, Abo Yao.
- Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC): Constance Kanga, Koulé Serge, Jonas Séri, Calixte Guéhi, Fassiri Dembélé.
- Centre de Prise en Charge et de Formation (CePreF): Eugène Messou, Amani Anzian, Joachim Gnokoro, Patrice Gouessé.
- La pierre angulaire: Madeleine Kadio-Morokro, Alain Kouadio, Séna Gountodji, Ediga Yédjédji, Alexis Amian
- Hôpital Général Abobo Nord: Emmanuel Kouamé, Dominique Koua, Solange Amon, Laurent Dja-Beugré, Amadou Kouamé
- FSU Anonkoua kouté: Oyéounlé Makaïla, Mounkaila Oyébi, Stanislas Sodenoughbo, Nathalie Mbakop
- Centre de santé El Rapha: Babatundé Natanael, Babatundé Carolle, Gisèle Bléoué, Mireille Tchoutchedjem

Biology: Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDReS), CHU de Treichville, Abidjan, Côte d’Ivoire: Matthieu Kabran (bacteriologist), Arlette Emieme (monitor), André Inwoley (immunologist), Hervé Menan (parasitologist), Timothée Ouassa (bacteriologist), Thomas-d’Aquin Toni (virologist), Vincent Yapo (virologist); Service de Virologie, CHU Necker, Paris, France: Marie-Laure Chaix (virologist), Christine Rouzioux (virologist).

Trial coordination team: Programme PACCI, Abidjan, Côte d’Ivoire: Xavier Anglaret (principal investigator), Christine Danel (coordinator), Raoul Moh (coordinator), Romuald Konan (pharmacist), Anani Badjé (monitor), Jean Baptiste N’takpé (monitor), Gérard Menan Kouamé (monitor), Franck Bohoussou (data manager); Centre Inserm 897, Bordeaux, France: Delphine Gabillard (statistician), Jérôme Le Carrou (monitor).

Trial Steering Committee: Jean-Marie Massumbuko, Emmanuel Bissagnene, Gèneviève Chêne, Kouao Domoua, Mireille Dosso, Pierre-Marie Girard, Vincent Jarlier, Christian Perronne, Christine Rouzioux, Papa Salif Sow, Virginie Ettiegne-Traoré.

Trial Independent Data Safety Monitoring Board: François-Xavier Blanc, Dominique Costagliola, Brigitte Autran, Ogobara Doumbo, Sinata Koula-Shiro, Souleymane Mboup, Yazdan Yazdanpanah

Representatives of the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS, Paris, France): Jean-François Delfraissy, Brigitte Bazin, Claire Rekacewicz, Géraldine Colin.

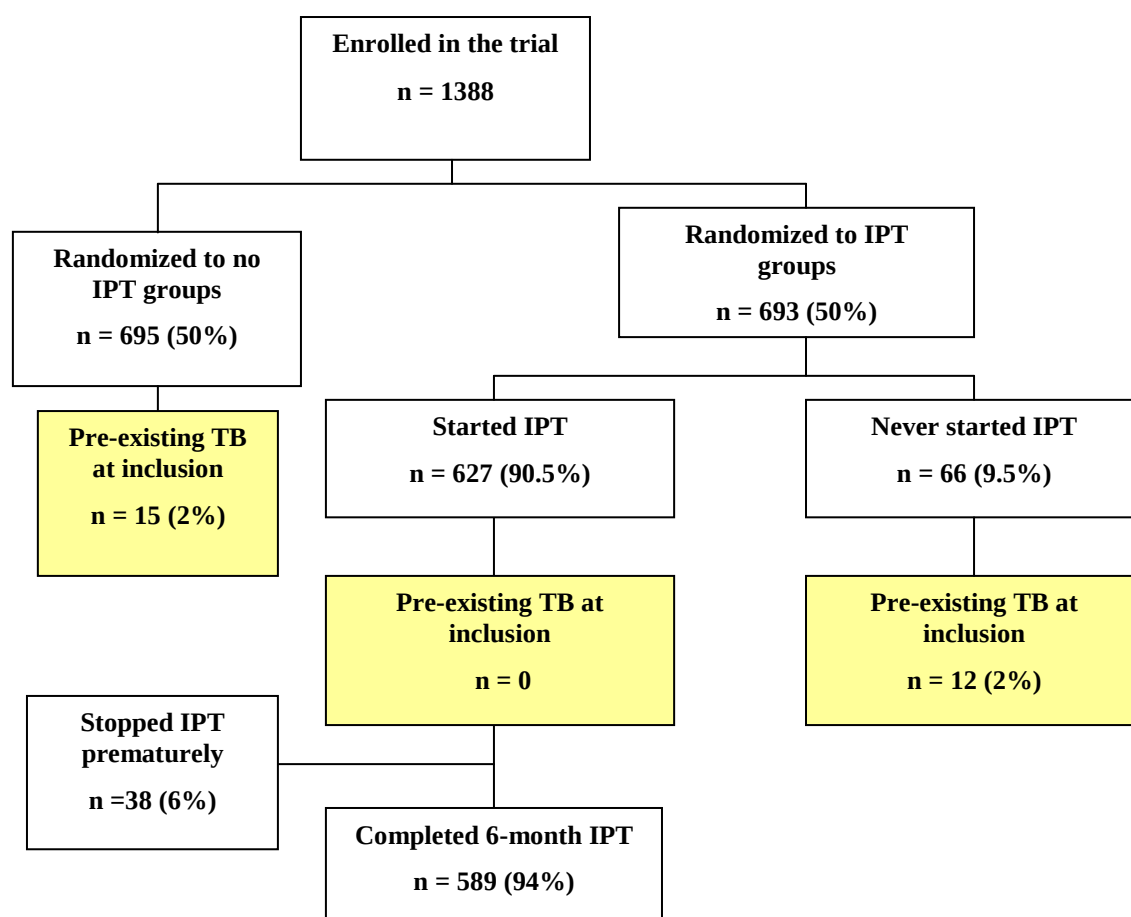
References

1. World Health Organisation. (2010) Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Available: http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_Full_Fr.pdf. Accessed 2011 Dec 5.
2. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. (1992) Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA*;268:1581-7.
3. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. (2010) HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*;50 Suppl 3:S201-7.
4. Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Faussett P, Ippolito G. (2000) Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS*;14 Suppl 3:S47-56.
5. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, et al. (2005) Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*;293:2719-25.
6. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, et al. (2007) Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*;21:2483-91.
7. World Health Organisation. (2011) WHO Report. Global Tuberculosis Control. Available: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf. Accessed 2011 Dec 10.
8. World Health Organisation. (2008) WHO Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazide preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV. Report of a Joint World Health Organisation HIV/AIDS and TB Department Meeting. Geneva: World Health Organisation, 2008. Available: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf. Accessed 2011 Dec 10.
9. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. (2010) Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000171.
10. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, et al. (1999) Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*;13:501-7.
11. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, et al. (2000) Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA*;283:1445-50.
12. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, et al. (1997) A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*;337:315-20.
13. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, et al. (1998) Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*;351:786-92.
14. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. (2010) Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis*;10:489-98.
15. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, et al. (1998) Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*;12:2447-57.
16. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. (1993) Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet*;342:268-72.

17. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, et al. (2011) 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*;377:1588-98.
18. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. (2000) Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001363.
19. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, et al. (1997) A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med*;337:801-8.
20. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. (1998) Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *Br Med J*;317:625-9.
21. World Health Organisation. (1993) Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. A joint statement of the WHO Tuberculosis Programme and the Global Programme on AIDS, and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Wkly Epidemiol Recor* 1993; 68:361-364.
22. World Health Organisation. (1998) Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Geneva, Switzerland, 18-20 February 1998. Available: http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.255.pdf. Accessed 2011 Dec 10.
23. World Health Organisation. (1999) Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Wkly Epidemiol Rec*; 46:385-400.
24. World Health Organisation. (2003) Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB 2003.313. Geneva: WHO, 2003. Available: http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html. Accessed 2011 Dec 10.
25. World Health Organisation. (2010) Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland:WHO,2010. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf. Accessed 2011 Dec 10.
26. Fenner L, Forster M, Boule A, Phiri S, Braitstein P, et al. (2011) Tuberculosis in HIV programmes in lower-income countries: practices and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis*;15:620-7.
27. Smart T. (2011) HIV and TB and practice: Progress on IPT roll-out in South Africa. *HATIP* 2011;179:3-10. Available: http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/HATiP_179_Progress_on_IPT_roll-out_in_South_Africa.pdf. Accessed 2011 Dec 10.
28. Casado JL, Moreno S, Fortun J, Antela A, Quereda C, et al. (2002) Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*;34:386-9.
29. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. (2007) Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*;21:335-41.
30. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, et al. (2008) Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*;8:516-23.
31. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. (2007) Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*;369:2042-9.
32. Bonnet MM, Pinoges LL, Varaine FF, Oberhauser BB, O'Brien DD, et al. (2006) Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS*;20:1275-9.

33. Rajasekaran S, Raja K, Jeyaseelan L, Vijilat S, Priya K, et al. (2009) Post-HAART tuberculosis in adults and adolescents with HIV in India: incidence, clinical and immunological profile. *Indian J Tuberc*;56:69-76.
34. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, et al. (2010) An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*;362:707-16.
35. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, et al. (2011) Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*;8:e1000391.
36. Kimerling ME, Schuchter J, Chanthol E, Kunthy T, Stuer F, et al. (2002) Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*;6:988-94.
37. Mohammed A, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. (2004) Screening for tuberculosis in adults with advanced HIV infection prior to preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*;8:792-5.
38. Reid MJ, Shah NS. (2009) Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*;9:173-84.
39. Were W, Moore D, Ekwaru P, Mwima G, Bunnell R, et al. (2009) A simple screening tool for active tuberculosis in HIV-infected adults receiving antiretroviral treatment in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*;13:47-53.
40. Agizew TB, Arwady MA, Yoon JC, Nyirenda S, Mosimaneotsile B, et al. (2010) Tuberculosis in asymptomatic HIV-infected adults with abnormal chest radiographs screened for tuberculosis prevention. *Int J Tuberc Lung Dis*;14:45-51.
41. Botswana, Ministry of Health. (2001) Evaluation of the tuberculosis isoniazid preventive therapy pilot programme for people living with HIV/AIDS. Gaborone, Botswana: Botswana Ministry of Health.
42. de Pinho AM, Santoro-Lopes G, Harrison LH, Schechter M. (2001) Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. *AIDS*;15:2129-35.
43. Mosimaneotsile B, Mathoma A, Chengeta B, Nyirenda S, Agizew TB, et al. (2010) Isoniazid tuberculosis preventive therapy in HIV-infected adults accessing antiretroviral therapy: a Botswana Experience, 2004-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr*;54:71-7.
44. Day JH, Charalambous S, Fielding KL, Hayes RJ, Churchyard GJ, Grant AD. (2006) Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*;10:523-9.
45. Granich R, Akolo C, Gunneberg C, Getahun H, Williams P, Williams B. (2010) Prevention of tuberculosis in people living with HIV. *Clin Infect Dis*;50 Suppl 3:S215-22.
46. Churchyard GJ, Scano F, Grant AD, Chaisson RE. (2007) Tuberculosis preventive therapy in the era of HIV infection: overview and research priorities. *J Infect Dis*;196 Suppl 1:S52-62.
47. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, et al. (1997) Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*;11:875-82.
48. Tedla Z, Nyirenda S, Peeler C, Agizew T, Sibanda T, et al. (2010) Isoniazid-associated hepatitis and antiretroviral drugs during tuberculosis prophylaxis in hiv-infected adults in Botswana. *Am J Respir Crit Care Med*;182:278-85.
49. Lawn SD. (2011) Pre-screening with GeneXpert(R) MTB/RIF may increase use of isoniazid preventive therapy in antiretroviral programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*;15:1272-3; author reply 1273-4.

Figure 1: Flow chart



Footnotes to Figure 1 :

Month-1: one month after enrollement

IPT: isoniazid preventive therapy

Table 1. Baseline and follow-up characteristics of participants (n=1388)

Prior history of active tuberculosis, n (%)	43	(3.1%)
Time between TB treatment completion and Day-0 (years), median (IQR) ⁽⁰⁾	2.8	(0.9-6.6)
Characteristics at Day-0		
Women, n (%)	1076	(78%)
Age, years, median (IQR)	35	(30-42)
Schooling : $\geq$ primary school level, n (%)	1042	(75%)
Drinking water at home, n (%)	1156	(83%)
Electricity at home, n (%)	1332	(96%)
WHO clinical stage, n (%)		
Stage 1	901	(65%)
Stage 2	337	(24%)
Stage 3-4 ⁽¹⁾	150	(11%)
Body Mass Index, kg/m ² , median (IQR)	22.5	(20.2-25.2)
CD4 cell count/mm ³ , median (IQR)	418	(332-517)
Plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/ml, median (IQR)	4.7	(4.0-5.2)
Positive plasma HBs antigen, n (%)	138	(10%)
Haemoglobin, g/100ml, median (IQR)	11.1	(10.1-12.1)
Creatinine clearance, ml/mn, median (IQR)	108	(89-133)
Antiretroviral treatment, n (%)		
No ART between Day-0 and Month-7	634	(46%)
Started ART at Day-0	691	(50%)
Started ART between Day-0 and Month-7	63	(4%)
Cotrimoxazole prophylaxis		
No cotrimoxazole between Day-0 and Month-7	46	(3%)
Started cotrimoxazole prior to Day-0	191	(14%)
Started cotrimoxazole at Day-0	1070	(77%)
Started cotrimoxazole between Day-0 and Month-7	81	(6%)
Follow-up characteristics, n (%)		
Active tuberculosis episode diagnosed between Day-0 and Month-7	49	(3.5%)
Conclusion of the event documentation committee :		
Prevalent tuberculosis ⁽²⁾	27	(1.9%)
Incident tuberculosis ⁽³⁾	22	(1.6%)
Status at Month-7		
Dead, n,%	13	(0.9%)
Lost-to-follow-up	19	(1.4 %)
Alive and in active follow-up	1356	(97.7 %)

Footnotes to Table 1:

n= number of patients; %: percentage of patients; IQR: Interquartile Range; Day-0 = day of inclusion; Month-7 = Day-0 + 7 months.

⁽⁰⁾ 33 patients (77%) could provide details on the treatment they received during their past episode: 31 (94%) received 2ERHZ/4RH and 2 (6%) other regimens.

⁽¹⁾ all 150 patients were classified at WHO stage 3 at baseline; Of them, 12 were further reclassified at WHO stage 4, because a stage 4 classifying event was diagnosed after inclusion and considered to have started prior to inclusion by the trial event documentation committee

⁽²⁾ Prevalent tuberculosis: radiological and/or clinical signs or symptoms were documented to exist $\leq$ Day-0 by the trial event documentation committee.

⁽³⁾ Incident tuberculosis: no signs of TB could be documented to exist $\leq$ Day-0 by the trial event documentation committee

Table 2. Characteristics of the prevalent episodes of active tuberculosis (n = 27)

Median CD4 count at Day-0 (IQR), n (%)	447	(335-484)
Chest X-ray at Day-1, n (%)		
Normal	3	(11%)
Abnormal	24	(89%)
Excavation	1	(4%)
Other parenchymal abnormalities	18	(67%)
Pleural effusion	5	(19%)
Mediastinal or hilar lymphadenopathies	2	(7%)
Clinical signs and symptoms		
Temperature, degree Celsius, median (IQR)		
At Day-0	37.0	(36.5-37.4)
Maximum before antiTB treatment initiation	39.5	(38.8-39.5)
Body Mass Index kg/m ² , median (IQR)		
At Day-0	20.2	(19.1-22.7)
Minimum before antiTB treatment initiation	20.1	(18.0-21.4)
Weight loss, n (%)		
Before Day-0 ^(u)	8	(30%)
Between Day-0 and Month-1 ⁽¹⁾	14	(52%)
Fever, any time between Day-0 and Month-1	15	(55%)
Night sweats, any time between Day-0 and Month-1	4	(15%)
Cough, any time between Day-0 and Month-1	13	(48%)
Other symptoms, any time between Day-0 and Month-1	12	(44%)
None of the four symptoms, any time between Day-0 and Month-1	5	(18%)
Tuberculosis location, n (%)		
Pulmonary	16	(59%)
Extrapulmonary	8	(30%)
Pleura	4	(15%)
Cervical lymph nodes	1	(4%)
Fever + weight loss + abdominal or thoracic lymph nodes ⁽²⁾	3	(11%)
Pulmonary and extrapulmonary	3	(11%)
Lungs + pleura	1	(4%)
Lungs + bone + abdominal lymph nodes	1	(4%)
Lungs + thoracic lymph nodes	1	(4%)
Tuberculosis documentation		
Isolation of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ⁽³⁾	17	(63%)
Other Criteria	10	(27%)
Time from Day-0 to antiTB treatment initiation, days, median (IQR)	46	(16-105)
Tuberculosis treatment outcome, n (%)		
Recovery ⁽⁴⁾	25	(93%)
Deaths	1	(4%)
Lost-to-follow up	1	(4%)

Footnotes to Table 2:

n= number of patients; %: percentage of patients; IQR: interquartile range; Day-0 = day of inclusion; Month-1 = Day-0 + 1 month.

Prevalent episodes of active tuberculosis: episodes that were documented to have started prior to inclusion by the event documentation committee

⁽⁰⁾ Patients self-reporting

⁽¹⁾ Weight loss ≥ 1 kilogram between Day-0 and Month-1 (median – 2.5 kilos, IQR -4.0;-2.0 kilos)

⁽²⁾ Mediastinal lymph nodes (n=1), abdominal lymph nodes (n=2)

⁽³⁾ In sputum (n=13), gastric aspiration (n=3), cervical lymph node aspiration (n=1); Antibigrams were available in 16, of who 4 showed resistance to at least one anti-TB drug: isoniazid (n=1), rifampicin and ethambutol (n=1), rifampicin and isoniazid (n=1), isoniazid and streptomycin (n=1)

⁽⁴⁾ Clinical recovery in all patients, including 22 with para-clinical evidence (chest X-ray normalization and/or sputum culture negatvation).

Table 3. Reasons for not starting IPT at Month-1 in patients who were randomized to receive IPT (n=66)

Clinical signs or symptoms at Month-1, n (%)	39 (59%)
Pre-existing to Day-0	10 (15%)
Started between Day-0 and Month-1	29 (44%)
<i>Detail</i>	
Weight loss prior to Day-0 ⁽⁰⁾	11 (17%)
Weight loss between Day-0 and Month-1 ⁽¹⁾	26 (39%)
Fever	23 (35%)
Night sweats	3 (4%)
Cough	26 (39%)
Chest pain	4 (6%)
Peripheral lymph nodes	6 (9%)
Others ⁽²⁾	12 (18%)
Chest X-ray at Day-0, n (%)	
Normal ⁽³⁾	46 (70%)
Abnormal ⁽⁴⁾	20 (30%)
Serum transaminases $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ ⁽⁵⁾ at Day-0, n (%)	4 (6%)
Pregnancy at Month-1 ⁽⁶⁾ , n (%)	3 (4%)
Others ⁽⁷⁾ , n (%)	10 (15%)

Footnotes to Table 3:

IPT: isoniazide preventive therapy; n= number of patients; %: percentage of patients; IQR: interquartile range; Day-0 = day of inclusion; Month-1 = Day-0 + 1 month; ULN: Upper Limit of Normal

⁽⁰⁾ Patients self-reporting

⁽¹⁾ Weight loss ≥ 1 kilogram between Day-0 and Month-1 (median-2.0 kilos, IQR -3.0;-1.0 kilos)

⁽²⁾ Others: asthenia (n=6), chest pain (n=4), night sweats (n=3), anorexia (n=1), two patients had two signs at once (chest pain + night sweats, asthenia + night sweats)

⁽³⁾ Including 29/46 (63%) with concurrent clinical signs or symptoms. Of these 29 patients with normal Chest X-ray at Day-1, 8 (28 %) were confirmed with active TB, including 5 with prevalent TB (see Table 2) and 3 with incident TB

⁽⁴⁾ Including 10/20 (50%) with concurrent clinical signs or symptoms. Of these 20 patients with abnormal Chest X-ray, 8 (40 %) were confirmed with active tuberculosis (see table 2)

⁽⁵⁾ Including 2 with serum transaminases ≥ 5 ULN

⁽⁶⁾ Median gestation time at Month-1 (ultrasound dating): 11 weeks (IQR 8;18)

⁽⁷⁾ Absence to Month-1 visit

Table 4. Reasons for discontinuating INH before Month-7 in patients who started INH at Month-1 (n=38)

	Overall (n=38)	ART (n=17)	No ART (n=21)
Adverse events, n (%)	10 (26%)	5	5
Transaminases > 2.5 x ULN ⁽⁰⁾	4	2	2
Neurological or psychiatric disorders ⁽¹⁾	3	1	2
Hypersensitivity ⁽²⁾	3	2	1
Signs/symptoms evocative of active TB ⁽³⁾, n (%)	6 (16%)	2	4
Others, n (%)	22 (58%)	10	12
Pregnancy ⁽⁴⁾	4	1	3
Poor adherence ⁽⁵⁾	12	6	6
Others ⁽⁶⁾	6	3	3

Footnotes to Table 4 :

- ⁽⁰⁾ Including 2 with transaminases $>5 \times \text{ULN}$ (ART, $n=1$; no ART, $n=1$) and 2 with $2.5 < \text{transaminases} \leq 5 \times \text{ULN}$ (ART, $n=1$; no ART, $n=1$). Of these 4 patients : 3 had normal transaminases at baseline, and 1 had transaminases $=1.9 \times \text{ULN}$ at baseline; 2 received cotrimoxazole concomitantly to INH and 2 had no concurrent cotrimoxazole prophylaxis.
- ⁽¹⁾ Grade 3 ($n=2$) or 4 ($n=1$) severe mood disorders with suicidal ideation, acute psychosis and delirium.
- ⁽²⁾ Grade 2 cutaneous rash and generalized pruritus.
- ⁽³⁾ Only one out of the 6 patients who discontinued IPT because of signs or symptoms evocative of TB was eventually confirmed with incident active extrapulmonary TB.
- ⁽⁴⁾ Median gestation time at INH discontinuation: 7.5 weeks (IQR 4.0;8.0)
- ⁽⁵⁾ Patients who either reported irregular (less than 3 per week) intake of isoniazid and were asked by physician to stop chemoprophylaxis, or who stopped INH by themselves
- ⁽⁶⁾ Death before Month-7: $n=2$; patients travelling outside of Abidjan without prior pharmacy refill: $n=2$; physician oversight: $n=2$

3.1.5.5.2 Discussion

Malgré des résultats d'essais randomisés très probants, malgré des recommandations claires de l'OMS, et malgré des articles relatant des expériences de mise en place de cette prophylaxie dans des populations de grandes tailles (366, 367), la couverture en prophylaxie antituberculeuse par INH chez les adultes infectés par le VIH en Afrique reste encore faible (327, 345, 368).

La difficulté réside dans le doute de son efficacité à long terme (369, 370), et dans la crainte de pas pouvoir éliminer facilement en pratique de routine une tuberculose active avant prescription de l'INH, comme recommandé par l'OMS (327). Cette crainte conduit beaucoup de programmes nationaux Africains de lutte contre la tuberculose à ne pas recommander la prophylaxie dans leur pays, de peur de favoriser l'émergence de résistances à l'INH, qui a son tour favorisera la sélection de multi-résistances (327, 347, 368).

Ces deux obstacles, la crainte d'une absence de bénéfices à long terme, et le risque de passer à coté d'une tuberculose active chez des personnes séropositives avant traitement, pourraient s'atténuer avec la perspective des traitements ARV précoces. En effet :

- les personnes ayant des CD4 élevés ont moins souvent des pathologies liées au VIH intriquées, et plus souvent des formes symptomatiques typiques de tuberculose (350-352). On peut supposer que chez elles, détecter une tuberculose active sera plus facile ;
- la séquence prophylaxie antituberculeuse puis traitement ARV pourrait permettre de conserver les bénéfices d'une chimioprophylaxie de six mois, en réduisant le risque de ré-infection ou réactivation après la fin d'une prophylaxie ; il faut rappeler à ce sujet que tous les grands essais de chimioprophylaxie par INH ont été faits avant l'ère des ARV.

La chimioprophylaxie antituberculeuse et le traitement ARV précoce sont donc complémentaires, à la fois en termes de faisabilité et d'efficacité. A cet égard, Temprano fournira à la communauté internationale des données de prise en charge précoce par ces deux interventions qui seront uniques en Afrique.

Dans ce travail nous avons mis en évidence comme message principal que 2% des patients qui avaient été inclus dans notre essai avec des CD4 élevés et alors que la tuberculose avait été écartée cliniquement, avaient une tuberculose active prévalente passée inaperçue. La radiographie de thorax réalisée dans les suites immédiates de l'inclusion a permis d'alerter sur le diagnostic dans 89% des cas. Aucun des patients ayant une tuberculose prévalente n'a reçu de prophylaxie par l'INH, grâce à la procédure de « période tampon » de un mois entre l'inclusion et la mise sous INH que nous avons retenue dans l'essai Temprano.

Ces résultats sont rassurants quant à la faisabilité d'une chimioprophylaxie par INH en condition de terrain chez des personnes ayant des CD4 élevés. Ils seront transmis au Programme National de Lutte contre la Tuberculose de Côte d'Ivoire, qui ne recommande pas actuellement cette prophylaxie dans le pays, mais a autorisé la réalisation de l'essai Temprano dans le but de disposer d'éléments de réflexion à ce sujet.

Dans le cadre de l'essai, la radiographie pulmonaire initiale a été un élément déterminant pour la sécurité des prescriptions, confirmant des résultats obtenus ailleurs (357, 358), et allant à rebours des recommandations OMS de ne pas pratiquer la radio. Le sujet de la pratique systématique de la radiographie de thorax est controversé. L'apport de la radiographie de thorax dans le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire active n'est plus à démontrer (313, 315, 325, 332, 353, 357, 361, 371, 372). Ses résultats dépendent : de l'intensité et de la présentation de la tuberculose, l'interprétation en est inter et intra-dépendante (une grande

variation entre les lecteurs est souvent notée), de la qualité du film dépendante du matériel technique disponible souvent remise en question, et son coût est élevé (292, 313, 325, 327, 332, 360). Des études économiques devraient certainement compléter nos résultats, pour projeter le rapport coût-efficacité de la pratique systématique de la radiographie de thorax dans le futur, si les résultats de l'essai Temprano conduisent à recommander le traitement ARV précoce et son couplage avec une chimioprophylaxie précoce par INH.

Par ailleurs, avec le délai d'un mois recommandé par le protocole avant prescription de l'INH, 10% des patients n'ont pas débuté l'INH pour des raisons diverses, parmi lesquelles des signes évocateurs de tuberculose. Or, 5% d'entre eux n'avaient pas de tuberculose en réalité comme l'ont montré l'évolution clinique et les examens ultérieurs. Cela illustre la délicate frontière entre la « prescription de l'INH à tort » chez des personnes ayant une tuberculose active, et la « non prescription de l'INH à tort » chez des personnes suspectes de tuberculose mais qui n'en ont pas (361). Le taux d'exclus de la chimioprophylaxie était de 17% dans un essai randomisé en double aveugle au Botswana (325), 26% entre 2004 et 2006 dans ce même pays (360) et 12% au Brésil (359).

La tolérance de l'INH a été bonne dans l'ensemble comme rapportée dans des études précédentes (320, 360, 362) ; l'INH a dû être arrêtée de façon prématurée chez 6% des patients qui l'avaient débuté. Les effets secondaires représentaient 27% des raisons dont 11% de transaminases élevés soit 0,6% sur les 627 patients qui avaient débuté l'INH et 8% de rash cutanés soit 0,5% des personnes traitées. Ces chiffres n'étaient pas différents de ceux déjà décrits: 0,5%-5,3% (27, 30, 317, 325, 364) et 0,3-0,9% (28, 373, 374). La mauvaise adhérence à la prophylaxie représentait quant à elle 31% des arrêts prématurés et 2% des patients ayant débuté IPT. Ce chiffre est beaucoup moins élevé que les 11% constatés au Botswana (360) mais nos patients sont suivis dans les conditions d'un essai clinique avec plus de moyens de recherches des perdus de vue.

4 Discussion et perspectives

La question du stade de début du traitement antirétroviral précoce n'est pas un long fleuve tranquille. Elle a emprunté des chemins sinueux, effectué des allers-retours, et donné parfois l'impression d'être dans un labyrinthe.

L'approche intuitive a d'abord été de vouloir traiter le plus tôt possible au cours de l'évolution de la maladie. Mais les premières données de toxicité ont rapidement poussé à adopter une démarche plus prudente. Une approche intermédiaire a ensuite envisagé que les traitements ARV puissent être pris de façon séquentielle, dans le cadre des « interruptions programmées », pour tirer le maximum de bénéfices du traitement tout en minimisant les risques liés à l'exposition aux médicaments. Si les essais cliniques n'ont pas été en faveur d'une généralisation des interruptions programmées, on n'a pas totalement abandonné l'idée d'identifier un sous-groupe de populations capable d'en bénéficier, à des taux de CD4 très élevés et avec des médicaments à haute barrière génétique (375-377).

Les essais d'interruptions programmées ont contribué à mettre en évidence des effets délétères de la réplication virale, même à niveaux de CD4 élevés. Ceci, combiné avec des résultats d'essais cliniques permettant de mieux séparer ce qui est imputable au virus de ce qui est imputable aux médicaments, a permis d'avoir une idée plus positive des bénéfices potentiels des traitements très précoces, tout en ayant beaucoup moins peur des risques de toxicité. La perception d'un rapport bénéfices/risques de plus en plus favorable a conduit à recommander de traiter de plus en plus précocement : les seuils minimaux sont maintenant de 500 CD4/mm³ dans les pays industrialisés, et certains pays n'attendent même plus ce seuil pour débiter le traitement ARV (378). Ce mouvement vers des traitements très précoces a eu lieu en l'absence de résultats d'essais randomisés. L'essai START, essai international couvrant plusieurs continents, 35 pays et 232 sites, et recrutant des patients naïfs ayant des CD4 pré-thérapeutiques au dessus de 500/mm³, va partiellement combler ce vide pour les pays industrialisés. L'essai Temprano ANRS 12136 va apporter des données complémentaires, spécifiques à l'Afrique sub-Saharienne.

Les raisons de commencer plus tôt le traitement ARV sont probablement beaucoup plus fortes en Afrique sub-Saharienne qu'ailleurs :

- Les bénéfices individuels attendus des traitements précoces sur la réduction de la morbidité/mortalité sont plus nets en Afrique sub-Saharienne qu'en Europe ou en Amérique du Nord, parce que, dans des contextes où l'accès aux soins est limité, il vaut mieux prévenir les maladies liées au VIH qu'avoir à les guérir. Le spectre de morbidité liée au VIH en Afrique est dominé par la tuberculose et les maladies bactériennes invasives, qui y ont une incidence plus élevée qu'ailleurs. A eux seuls, ces deux groupes de maladies suffiraient probablement à justifier des traitements précoces ;
- Les bénéfices collectifs attendus des traitements précoces sont également plus forts en Afrique sub-Saharienne qu'en Europe, parce que la réduction des risques la transmission du VIH grâce au contrôle de la réplication virale par le traitement est plus intéressante dans des contextes où l'épidémie est la plus forte.

Mais dans un raisonnement basé sur le rapport bénéfices/risques, il faut aussi s'intéresser aux risques. Or les risques que pourraient comporter la pratique des traitements ARV précoces sont aussi potentiellement plus forts en Afrique sub-Saharienne que dans d'autres contextes. Les défis à la pratique à large échelle de traitements complexes pour une maladie chronique

qui réclame un traitement à vie sont nombreux, incluant toxicité cumulée, adhérence au traitement, rétention dans les soins, monitoring clinique et biologique, gestion des échecs, et sélection de résistances, dans un contexte où le nombre de médicaments disponibles est limité et où ceux qui sont disponibles ne sont pas forcément les mieux tolérés. Pour beaucoup de ces aspects, on peut se demander si le fait de commencer plus tôt n'aggraverait pas les choses, où plutôt dans quelles conditions cela pourrait les aggraver au lieu de les améliorer (287).

A ces aspects de pratique des traitements et d'organisation des soins se rajoutent des questions économiques, allant de la dépendance importante des pays aux bailleurs de fonds occidentaux au problème complexe de la priorisation des ressources (272, 296, 299). Si on admet que le rationnement n'est pas la privation d'un bien par une partie de la population, mais l'allocation d'un bien ou d'une ressource qui n'est pas suffisant pour tous, la question à laquelle font face nos gouvernements n'est pas de « rationner ou non » mais « comment rationner ? » (296).

L'essai Temprano ne répondra pas à toutes ces questions. Il montrera si le rapport bénéfices/risques individuels d'un traitement précoce est favorable à l'horizon de 2,5 ans de suivi. Si les résultats de l'essai Temprano sont favorables aux traitements précoces, il faudra ensuite développer des arguments économiques et médico-économiques permettant de démontrer que les traitements précoces sont coûts-efficaces, qu'ils sont éventuellement même rentables, et que leur mise à disposition ne pose pas de problèmes d'équité (290, 379). Sur le plan clinique, il faudra également projeter les résultats de Temprano à plus long terme, ce qui dans l'idéal passerait par un suivi prolongé des participants, pour vérifier que le rapport bénéfices/risques favorables se maintient au cours d'un temps plus long.

En admettant que l'essai Temprano et l'essai START aient des résultats positifs et renforcent par leurs résultats le mouvement vers un traitement ARV très précoce, les deux essais ne répondront pas directement à une question essentielle : faut-il traiter tout le monde, dès le diagnostic de l'infection par le VIH, sans exception ? Cette question revient à en poser une deuxième : y-a-t-il un groupe de personnes pour lesquelles le rapport bénéfices/risques individuels du traitement ARV ne serait pas immédiatement favorable ? La question « quand commencer les ARV ? » pourrait alors se transformer en « quand ne pas commencer les ARV ? », dans un contexte où la majorité des patients seraient invités à commencer leur traitement dès le diagnostic de l'infection par le VIH, et où une minorité d'entre eux seraient invités à différer cette mise sous traitement. A la fin des essais Temprano et START, il faudra donc tenter d'identifier le plus possible de marqueurs associés au bénéfice du traitement précoce et à la progression de la maladie chez les personnes en traitement différé. Parmi ces marqueurs se trouveront sans doute ceux de la quantification du réservoir viral intracellulaire (380) et ceux de l'inflammation (381). Les marqueurs du risque de progression vers la tuberculose, comme les tests interféron- γ , devront aussi être intégrés à cette réflexion. Temprano permettra à ce sujet de déterminer s'il y a une place pour un traitement ARV différé après la pratique d'une chimioprophylaxie par la tuberculose, ou bien si les deux interventions chimioprophylaxie et ARV précoces doivent être proposées au même stade.

L'équipe et les patients suivis dans l'essai Temprano ont traversé la période de crise qu'a connu la Côte d'Ivoire au premier semestre 2011. Les conséquences sur l'essai lui-même auraient pu être désastreuses si la crise s'était prolongé quelques semaines de plus. Elles se sont avérées moins graves que ce qui avait été craint, et la qualité finale de l'essai Temprano, grâce à une mobilisation de l'ensemble de l'équipe, sera bonne. Sur les patients eux-mêmes, par contre, le bilan de cette crise reste encore à faire. Si le nombre de décès directement imputable aux troubles est faible, les conséquences virologiques à plus long terme confirment un effet délétère des interruptions intempestives de traitement. L'étude des résistances qui est en cours permettra de mieux chiffrer ce phénomène.

Ayant débuté en 2008 et devant se terminer en 2014, l'essai Temprano est l'exemple même d'un « essai structurant », essai thérapeutique qui structure le travail d'une équipe de recherche autour d'une thématique sur une longue période. Ceci est par exemple illustré par les sous-études qui se greffent sur l'essai principal. Le sujet des traitements ARV précoces en Afrique sub-Saharienne ne sera pas terminé avec la fin de l'essai Temprano. Notre équipe continuera à en faire son axe de recherche principal, pour aborder et traiter les nouvelles questions qui se poseront sur ce sujet au fur et à mesure des réponses apportées tout en se tenant informé des résultats de recherche opérationnelle qui ne manqueront pas d'être suscitées et qui s'avèrent être un bon outil pour examiner les programmes, les politiques et les lignes directrices utilisées dans les soins de santé qui devront être en adéquation avec les éventuelles nouvelles recommandations de prise en charge (382).

On peut faire l'hypothèse que les avancées à venir dans les années qui viennent dans le domaine du traitement précoce modifieront profondément le paysage de la prise en charge des adultes infectés par le VIH en Afrique sub-Saharienne, en rendant les traitements ARV plus faciles, mieux tolérés, et en réduisant la charge liée à la morbidité associée.

Un vieux proverbe africain, récemment cité par un de mes Maîtres, dit que « la croissance d'un arbre bien enraciné ne peut être arrêté ». Celle de la prise en charge précoce en Afrique ne peut plus être arrêtée mais nécessite absolument de se hisser à la hauteur des nouveaux défis (383).

5 Bibliographie

1. Lane HC, Neaton JD. When to start therapy for HIV infection: a swinging pendulum in search of data. *Ann Intern Med* 2003;138(8):680-1.
2. Henry K. The case for more cautious, patient-focused antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;132(4):306-11.
3. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama* 2002;288(2):222-35.
4. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(3):570-4.
5. Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4(8):770-6.
6. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(13):845-51.
7. 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(9163):1463-8.
8. 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(9527):1981-9.
9. WHO. La riposte mondiale au VIH/SIDA. Le point sur l'épidémie et sur les progrès du secteur de santé vers un accès universel. Rapport de situation 2011. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789242502985_fre.pdf. Accessed 2011 Dec 16.
10. WHO. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2004. Available: http://data.unaids.org/Global-Reports/Bangkok-2004/unaidbangkokpress/gar2004htmlfr/gar2004_00_En.htm. Accessed 2012 Jan 27. 2004.
11. Ministère de la lutte contre le SIDA, Institut National de la Statistique, Project RETRO-CI. Enquête sur les indicateurs du SIDA, Côte d'Ivoire 2005. www.measuredhs.com/pubs/pdf/AIS5/AIS5.pdf. Accessed 25 Janvier 2012. 2005.
12. UNAIDS. West Africa, HIV/AIDS Epidemiology and Responses Synthesis, implications for prevention. Available: <http://www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/ctedivoire>. Accessed 2012 Jan 27. 2009.
13. Van de Perre P. The epidemiology of HIV infection and AIDS in Africa. *Trends Microbiol* 1995;3(6):217-22.
14. De Cock KM, Barrere B, Diaby L, Lafontaine MF, Gnaore E, Porter A, et al. AIDS--the leading cause of adult death in the West African City of Abidjan, Ivory Coast. *Science* 1990;249(4970):793-6.
15. Anglaret X, Kone K, Coulibaly-Kone S, Gnangbomon J, Attia A, Bonard D, et al. Clinical and immunological stages of HIV-infected outpatients attending community clinics, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Int J STD AIDS* 1998;9(7):432-3.
16. Djomand G, Greenberg AE, Sassan-Morokro M, Tossou O, Diallo MO, Ekpini E, et al. The epidemic of HIV/AIDS in Abidjan, Cote d'Ivoire: a review of data collected by Projet RETRO-CI from 1987 to 1993. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;10(3):358-65.
17. Fischl MA, Dickinson GM. FanSidar prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;105(4):629.

18. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Jama* 1988;259(8):1185-9.
19. Grant AD, Djomand G, De Cock KM. Natural history and spectrum of disease in adults with HIV/AIDS in Africa. *AIDS* 1997;11 Suppl B:S43-54.
20. Batungwanayo J, Taelman H, Lucas S, Bogaerts J, Alard D, Kagame A, et al. Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kigali, Rwanda. A fiberoptic bronchoscopic study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(6):1591-6.
21. Gilks CF. Prophylaxis for HIV-associated infections in the developing world. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl B:119-28.
22. 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(12):1569-79.
23. Coulibaly G, N'Dhatz M, Domoua K, Aka-Danguy E, Traore F, Konan JB, et al. Prévalence de la pneumocystose chez les patients infectés par le VIH en unité de Pneumologie. Etude d'autopsie réalisée à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Rev Pneumol Clin* 1994;50(3):116-20.
24. 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(11):1357-64.
25. Grant AD, Sidibe K, Domoua K, Bonard D, Sylla-Koko F, Dosso M, et al. Spectrum of disease among HIV-infected adults hospitalised in a respiratory medicine unit in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(11):926-34.
26. Domoua K, Coulibaly G, N'Dhatz M, Traore F, Kanga K, Konan JB, et al. Le nouveau visage de la tuberculose dans le contexte de la co-infection tuberculose-VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Tuber Lung Dis* 1995;76(6):505-9.
27. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997;11(7):875-82.
28. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12(18):2447-57.
29. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342(8866):268-72.
30. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997;337(12):801-8.
31. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *Br Med J* 1998;317(7159):625-9.
32. Anglaret X, Sylla-Koko F, Bonard D, Combe P, Coulibaly M, Aoussi E, et al. Susceptibilities to co-trimoxazole of pathogens isolated from blood and stool specimens in Abidjan, Ivory Coast, 1994 to 1996. *J Clin Microbiol* 1997;35(7):1915.
33. Vugia DJ, Kiehlbauch JA, Yeboue K, N'Gbichi JM, Lacina D, Maran M, et al. Pathogens and predictors of fatal septicemia associated with human immunodeficiency virus infection in Ivory Coast, west Africa. *J Infect Dis* 1993;168(3):564-70.
34. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9163):1469-75.
35. Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Première conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse: cotrimoxazole en prophylaxie primaire des infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH en Côte d'Ivoire. 19 février 1999. 1999.

36. Boeree MJ, Harries AD, Zijlstra EE, Taylor TE, Molyneux ME. Co-trimoxazole in HIV-1 infection. *Lancet* 1999;354(9175):334; author reply 335.
37. Bortolotti V, Buve A. Prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: opportunities and obstacles. *AIDS* 2002;16(10):1309-17.
38. Brindle R. Co-trimoxazole in HIV-1 infection. *Lancet* 1999;354(9175):333-4; author reply 335.
39. Grimwade K, Gilks C. Cotrimoxazole prophylaxis in adults infected with HIV in low-income countries. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(5):507-12.
40. Benbachir M, Benredjeb S, Boye CS, Dosso M, Belabbes H, Kamoun A, et al. Two-year surveillance of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in four African cities. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(2):627-9.
41. Dosso M, Bissagnene E, Coulibaly M, al. e. Résistances acquises et prescriptions d'antibiotiques en Afrique: quelles adéquations? *Med Mal Inf* 2000;30:suppl 3:197-204.
42. Martin JN, Rose DA, Hadley WK, Perdreau-Remington F, Lam PK, Gerberding JL. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS era. *J Infect Dis* 1999;180(6):1809-18.
43. Meynard JL, Barbut F, Blum L, Guiguet M, Chouaid C, Meyohas MC, et al. Risk factors for isolation of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):437-40.
44. Rodriguez-Barradas MC, Tharapel RA, Groover JE, Giron KP, Lacke CE, Houston ED, et al. Colonization by *Streptococcus pneumoniae* among human immunodeficiency virus-infected adults: prevalence of antibiotic resistance, impact of immunization, and characterization by polymerase chain reaction with BOX primers of isolates from persistent *S. pneumoniae* carriers. *J Infect Dis* 1997;175(3):590-7.
45. Wininger DA, Fass RJ. Impact of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on etiology and susceptibilities of pathogens causing human immunodeficiency virus-associated bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):594-7.
46. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Maartens G. Initiating co-trimoxazole prophylaxis in HIV-infected patients in Africa: an evaluation of the provisional WHO/UNAIDS recommendations. *AIDS* 2001;15(9):1143-8.
47. Badri M, Maartens G, Wood R, Ehrlich R. Co-trimoxazole in HIV-1 infection. *Lancet* 1999;354(9175):334-5.
48. Hudson CP, Roach T. Co-trimoxazole in HIV-1 infection. *Lancet* 1999;354(9175):333; author reply 335.
49. WHO. WHO Expert Consultation on Cotrimoxazole Prophylaxis in HIV Infection. WHO technical report series. Reference number: WHO/HIV/2006.01. Available: <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ctx/en>. Accessed 2012 Sep 9.
50. Ruprecht RM, O'Brien LG, Rossoni LD, Nusinoff-Lehrman S. Suppression of mouse viraemia and retroviral disease by 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Nature* 1986;323(6087):467-9.
51. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(20):7096-100.
52. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):185-91.
53. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, Collier AC, Carey JT, Para MF, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med* 1990;112(10):727-37.
54. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS. The effect of zidovudine on patient subgroups. *JAMA* 1992;267(18):2472-3.

55. Pepe R, Molavi A. Zidovudine for the treatment of HIV infection. *Am Fam Physician* 1990;42(2):437-43.
56. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med* 1990;322(14):941-9.
57. Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanita* 2011;47(1):44-8.
58. Richman DD. Antiviral therapy of HIV infection. *Annu Rev Med* 1991;42:69-90.
59. Johnson VA. Combination therapy: more effective control of HIV type 1? *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10(8):907-12.
60. Jablonowski H. Studies of zidovudine in combination with didanosine and zalcitabine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;10 Suppl 1:S52-6.
61. Staszewski S. Zidovudine and lamivudine: results of phase III studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;10 Suppl 1:S57.
62. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, Dellamonica P, Skinhoj P, Johnson MA, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA* 1996;276(2):111-7.
63. Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, et al. Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD002038.
64. HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999;353(9169):2014-25.
65. Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K, Lane EA, Duncan IB, Burckhardt J, et al. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 1995;345(8955):952-5.
66. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, Hurley AM, Hsu A, Valdes JM, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995;333(23):1534-9.
67. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1996;334(16):1011-7.
68. Cooper EC. Antiretroviral combination treatment prolongs life in people with HIV/AIDS. *AMFAR Rep* 1996:1-5.
69. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett R, Baruch A, Corey L. Combination therapy with zidovudine, didanosine and saquinavir. *Antiviral Res* 1996;29(1):99.
70. Sewankambo NK. Care of HIV-infected people in the developing world: practical aspects. *AIDS* 1989;3 Suppl 1:S195-9.
71. De Cock KM, Lucas SB, Lucas S, Agness J, Kadio A, Gayle HD. Clinical research, prophylaxis, therapy, and care for HIV disease in Africa. *Am J Public Health* 1993;83(10):1385-9.
72. Chela CM, Siankanga ZC. Home and community care: the Zambia experience. *AIDS* 1991;5 Suppl 1:S157-61.
73. Schopper D, Walley J. Care for AIDS patients in developing countries: a review. *AIDS Care* 1992;4(1):89-102.
74. UNAIDS. Access to drugs. UNAIDS technical update, October 1998. Available: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/publications/irc-pub01/jc111-accesstodrugs-tu01_en.pdf. Accessed 2012 Jan 20.
75. Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, Toure MA, Sow PS, Faye MA, et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002;16(10):1363-70.

76. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoue N, Bourgeois A, Calmy A, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 2004;364(9428):29-34.
77. African Development Forum 2000, The African Union. ABUJA Declaration on HIV/AIDS, Tuberculosis and other related infectious diseases. Available: <http://www.uneca.org/adf2000/abuja%20declaration.htm>. Accessed 2012 Jun 26. 2001.
78. Nations Unies. Résolution adoptée par l'assemblée générale. Déclaration d'engagement sur le VIH/SIDA. 26^e session extraordinaire. 8^e session plénière. Point 8 de l'ordre du jour. 2001.
79. UNAIDS, WHO. The 3 by 5 initiative. Available: <http://www.who.int/3by5/en/>. Accessed 2012 April 20. 2003.
80. WHO. Communiqué de presse. En deux ans, l'accès aux thérapies contre le VIH a triplé mais d'importants défis subsistent. Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr13/fr/index.html>. Accessed 2012 May 4. 2006.
81. UNAIDS. Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA 2006. Edition 10^e anniversaire de l'ONUSIDA. Rapport d'orientation. Available: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/2006_gr-executivesummary_fr.pdf. Accessed 2012 May 4. 2006.
82. WHO. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2004. Available: http://data.unaids.org/Global-Reports/Bangkok-2004/unaidsbangkokpress/gar2004htmlfr/gar2004_00_En.htm. Accessed 2012 Jan 27.
83. Le fonds mondial de lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme. Available: <http://www.theglobalfund.org/fr/about/diseases/>. Accessed 2012 May 28.
84. Kerouedan D. [The Global Fund to fight HIV/AIDS, TB and Malaria 5-y: evaluation policy issues]. *Bull Soc Pathol Exot* 2010;103(2):119-22.
85. The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief. Available: <http://www.pepfar.gov/about/index.htm>. Accessed 2012 May 28.
86. PEPFAR and the fight against HIV/AIDS. *Lancet* 2007;369(9568):1141.
87. The Bill and Melinda Gates Foundation. Available: <http://www.gatesfoundation.org/hivaids/Pages/default.aspx>. Accessed 2012 May 28.
88. Ensemble pour une Solidarité thérapeutique en Réseau (ESTHER). Available: <http://www.esther.fr/qui-sommes-nous>. Accessed 2012 May 28.
89. Médecins sans frontières. Available: <http://www.msf.fr/activites/Sida>. Accessed 2012 May 28.
90. Tassie JM, Szumilin E, Calmy A, Goemaere E. Highly active antiretroviral therapy in resource-poor settings: the experience of Medecins Sans Frontieres. *Aids* 2003;17(13):1995-7.
91. WHO. Communiqué de presse. L'accès au traitement anti-VIH en nets progrès. Available: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/hivtraitement_20110603/fr/index.html. Accessed 2012 May 4. 2011.
92. WHO. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Available: http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_Full_En.pdf. Accessed 2011 Dec 16. 2011.
93. WHO. La stratégie mondiale du secteur de la santé sur le VIH/SIDA 2011-2015. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242501650_fre.pdf. Accessed 2012 May 4. 2011.
94. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998;279(6):450-4.
95. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000;1(2):107-15.
96. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):217-24.

97. Akileswaran C, Lurie MN, Flanigan TP, Mayer KH. Lessons learned from use of highly active antiretroviral therapy in Africa. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):376-85.
98. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Toure S, Danel C, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003;8(5):385-93.
99. 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, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2003;17 Suppl 3:S5-15.
100. Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA* 2006;296(7):782-93.
101. Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, Maartens G, Louis F, Labatala V, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004;18(6):887-95.
102. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):29-35.
103. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 2002;360(9326):34-40.
104. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9323):2059-64.
105. Badri M, Bekker LG, Orrell C, Pitt J, Cilliers F, Wood R. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS* 2004;18(8):1159-68.
106. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):14-7.
107. Barth RE, Tempelman HA, Moraba R, Hoepelman AI. Long-Term Outcome of an HIV-Treatment Programme in Rural Africa: Viral Suppression despite Early Mortality. *AIDS Res Treat* 2011;2011:434375.
108. Barth RE, van der Loeff MF, Schuurman R, Hoepelman AI, Wensing AM. Virological follow-up of adult patients in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10(3):155-66.
109. ANRS ANDRSL. XII^e Cisma (Conférence Internationale sur le SIDA et les MST en Afrique-9-13 Décembre 2001)-Communiqué de presse: efficacité et faisabilité des traitements antirétroviraux en Afrique: l'exemple sénégalais. 2001.
110. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356(9239):1423-30.
111. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15(2):231-9.
112. Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006;20(8):1163-9.
113. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase i/ii trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(10):2733-9.
114. Bygrave H, Kranzer K, Hilderbrand K, Jouquet G, Goemaere E, Vlahakis N, et al. Renal safety of a tenofovir-containing first line regimen: experience from an antiretroviral cohort in rural Lesotho. *PLoS One* 2011;6(3):e17609.

115. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003;36(8):1070-3.
116. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin JM, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(3):269-73.
117. Cicconi P, Bongiovanni M, Melzi S, Tordato F, d'Arminio Monforte A, Bini T. Nephrolithiasis and hydronephrosis in an HIV-infected man receiving tenofovir. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(3):284-5.
118. Minga A, Lewden C, Dohoun L, Abo Y, Emieme A, Coulibaly A, et al. Short communication: Severe symptomatic hyperlactatemia among HIV type 1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26(9):991-5.
119. Zannou DM, Denoeud L, Lacombe K, Amoussou-Guenou D, Bashi J, Akakpo J, et al. Incidence of lipodystrophy and metabolic disorders in patients starting non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Benin. *Antivir Ther* 2009;14(3):371-80.
120. Danel C, Moh R, Peytavin G, Anzian A, Minga A, Gomis OB, et al. Lack of indinavir-associated nephrological complications in HIV-infected adults (predominantly women) with high indinavir plasma concentration in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(1):62-6.
121. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003;63(8):769-802.
122. Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, Seniuk MA, Rhodes RR, Deutsch PJ. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(10):2710-5.
123. Daluge SM, Good SS, Faletto MB, Miller WH, St Clair MH, Boone LR, et al. 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1082-93.
124. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, Avit D, et al. Maternal and neonatal tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1: tolerance and resistance. *AIDS* 2010;24(16):2481-8.
125. DART Trial Team. Twenty-four-week safety and tolerability of nevirapine vs. abacavir in combination with zidovudine/lamivudine as first-line antiretroviral therapy: a randomized double-blind trial (NORA). *Trop Med Int Health* 2008;13(1):6-16.
126. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004;5(2):203-11.
127. Berns JS, Cohen RM, Silverman M, Turner J. Acute renal failure due to indinavir crystalluria and nephrolithiasis: report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1997;30(4):558-60.
128. Chen SC, Nankivell BJ, Dwyer DE. Indinavir-induced renal failure. *Aids* 1998;12(4):440-1.
129. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005;10(5):615-24.
130. Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, Kaluwa O, Salaniponi FM. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001;358(9279):410-4.
131. Eholie SP, N'Dour C T, Cisse M, Bissagnene E, Girard PM. [Observance of antiretroviral treatments: African specificities]. *Med Mal Infect* 2006;36(9):443-8.
132. Costagliola D, Barberousse C. Paris: ANRS, Comment mesurer l'observance? In: *L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA: mesures, determinants, evolution. Collections Sciences Sociales et SIDA*; 2001:p. 33-42.
133. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med* 2006;3(11):e438.

134. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *Jama* 2006;296(6):679-90.
135. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* 2007;4(10):e298.
136. Eholie SP, Tanon A, Polneau S, Ouiminga M, Djadji A, Kangah-Koffi C, et al. Field adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(3):355-8.
137. Laniece I, Ciss M, Desclaux A, Diop K, Mbodj F, Ndiaye B, et al. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *Aids* 2003;17 Suppl 3:S103-8.
138. Merten S, Kenter E, McKenzie O, Musheke M, Ntalasha H, Martin-Hilber A. Patient-reported barriers and drivers of adherence to antiretrovirals in sub-Saharan Africa: a meta-ethnography. *Trop Med Int Health* 2010;15 Suppl 1:16-33.
139. Carlucci JG, Kamanga A, Sheneberger R, Shepherd BE, Jenkins CA, Spurrier J, et al. Predictors of adherence to antiretroviral therapy in rural Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(5):615-22.
140. Chi BH, Chintu N, Lee A, Stringer EM, Sinkala M, Stringer JS. Expanded services for the prevention of mother-to-child HIV transmission: field acceptability of a pilot program in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):125-7.
141. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006;367(9519):1335-42.
142. Fox MP, Rosen S. Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007-2009: systematic review. *Trop Med Int Health* 2010;15 Suppl 1:1-15.
143. Weiser S, Wolfe W, Bangsberg D, Thior I, Gilbert P, Makhema J, et al. Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(3):281-8.
144. Sow K, Desclaux A. L'adhésion au traitement antirétroviral. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B, editors. *L'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales*. Paris: ANRS, Collections Sciences Sociales et SIDA 2002:129-39.
145. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S123-7.
146. Yu JK, Chen SC, Wang KY, Chang CS, Makombe SD, Schouten EJ, et al. True outcomes for patients on antiretroviral therapy who are "lost to follow-up" in Malawi. *Bull World Health Organ* 2007;85(7):550-4.
147. Orrell C. Antiretroviral adherence in a resource-poor setting. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;2(4):171-6.
148. Moulin P. Enquête sur les pratiques des professionnels de santé en matière d'observance dans le domaine du VIH/SIDA en France: Recherches, actions, évaluations. In: *L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA: mesures, déterminants, évolution*. Paris: ANRS, Collections Sciences Sociales et SIDA 2001:21-31.
149. Etienne M, Burrows L, Osotimehin B, Macharia T, Hossain B, Redfield RR, et al. Situational analysis of varying models of adherence support and loss to follow up rates; findings from 27 treatment facilities in eight resource limited countries. *Trop Med Int Health* 2010;15 Suppl 1:76-81.
150. Barnighausen T, Chaiyachati K, Chimbindi N, Peoples A, Haberer J, Newell ML. Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review of evaluation studies. *Lancet Infect Dis* 2011;11(12):942-51.
151. Mbuagbaw L, Thabane L, Ongolo-Zogo P, Lester RT, Mills E, Volmink J, et al. The Cameroon mobile phone SMS (CAMPS) trial: a protocol for a randomized controlled trial of

- mobile phone text messaging versus usual care for improving adherence to highly active anti-retroviral therapy. *Trials* 2011;12:5.
152. Koenig SP, Kuritzkes DR, Hirsch MS, Leandre F, Mukherjee JS, Farmer PE, et al. Monitoring HIV treatment in developing countries. *Bmj* 2006;332(7541):602-4.
 153. Nyazema NZ, Khoza S, Landman I, Sibanda E, Gael K. Antiretroviral (ARV) drug utilisation in Harare. *Cent Afr J Med* 2000;46(4):89-93.
 154. Haidara A, Chamberland A, Sylla M, Aboubacrine SA, Cisse M, Traore HA, et al. High level of primary drug resistance in Mali. *HIV Med* 2010;11(6):404-11.
 155. Toni TD, 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;19(8):713-7.
 156. Adje C, Cheingsong R, Roels TH, Maurice C, Djomand G, Verbiest W, et al. High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(5):501-6.
 157. Messou E, Chaix ML, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56(4):356-64.
 158. Hanson DL, Adje-Toure C, Talla-Nzussouo N, Eby P, Borget MY, Kouadio LY, et al. HIV type 1 drug resistance in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25(5):489-95.
 159. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton SE, van Lunzen J, et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1123-32.
 160. Sigaloff KC, Ramatsebe T, Viana R, de Wit TF, Wallis CL, Stevens WS. Accumulation of HIV drug resistance mutations in patients failing first-line antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28(2):171-5.
 161. Hogg RS, Bangsberg DR, Lima VD, Alexander C, Bonner S, Yip B, et al. Emergence of drug resistance is associated with an increased risk of death among patients first starting HAART. *PLoS Med* 2006;3(9):e356.
 162. Keiser O, Tweya H, Braitstein P, Dabis F, MacPhail P, Boule A, et al. Mortality after failure of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health* 2010;15(2):251-8.
 163. Harries AD, Schouten EJ, Libamba E. Scaling up antiretroviral treatment in resource-poor settings. *Lancet* 2006;367(9525):1870-2.
 164. Calmy A, Ford N, Hirschel B, Reynolds SJ, Lynen L, Goemaere E, et al. HIV viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clin Infect Dis* 2007;44(1):128-34.
 165. Nkengasong JN, Adje-Toure C, Weidle PJ. HIV antiretroviral drug resistance in Africa. *AIDS Rev* 2004;6(1):4-12.
 166. Aghokeng AF, Kouanfack C, Laurent C, Ebong E, Atem-Tambe A, Butel C, et al. Scale-up of antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa is accompanied by increasing HIV-1 drug resistance mutations in drug-naïve patients. *Aids* 2011;25(17):2183-8.
 167. 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 Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS* 2008;22(7):873-82.
 168. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, Reuter H. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 3:S464-8.
 169. WHO, The UK's department for international development. Provision of antiretroviral therapy in resource-limited settings: a review of experience up to August 2003. Prepared by the Health Systems Resource Centre for the UK Department for International Development in collaboration with the World Health Organisation. Available:

- http://www.who.int.gate2.inist.fr/3by5/publications/documents/en/ARTpaper_DFID_WHO.pdf. Accessed 2012 Sep 18.
170. Samb B, Evans T, Dybul M, Atun R, Moatti JP, Nishtar S, et al. An assessment of interactions between global health initiatives and country health systems. *Lancet* 2009;373(9681):2137-69.
 171. World Bank. The World Bank's Commitment to HIV/AIDS in Africa: Our Agenda for Action, 2007-2011. Washington. 2007. Available: http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSPContentServer/WDSP/IB/2008/05/30/000333038_20080530023715/Rendered/PDF/439600PUB0Box310only109780821374481.pdf. Accessed 2012 Sep 18.
 172. WHO. The Abuja Declaration Ten years on. Available: http://www.who.int/healthsystems/publications/abuja_declaration/en/index.html. Accessed 2012 Jun 26. 2011.
 173. Katabira ET, Oelrichs RB. Scaling up antiretroviral treatment in resource-limited settings: successes and challenges. *AIDS* 2007;21 Suppl 4:S5-10.
 174. Pasquet A, Messou E, Gabillard D, Minga A, Depoulosky A, Deuffic-Burban S, et al. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *PLoS One* 2010;5(10):e13414.
 175. Nombela N, Kouadio B, Toure S, Seyler C, Flori YA, Anglaret X. Nonantiretroviral drug consumption by CD4 cell count in HIV-infected adults: a 5-year cohort study in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2):225-31.
 176. WHO. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Geneva: World Health Organization, 2008. Available: http://www.who.int/hiv/pub/towards_universal_access_report_2008.pdf. Accessed 2012 Sept 18.
 177. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373(9657):48-57.
 178. Mermin J, Ekwaru JP, Were W, Degerman R, Bunnell R, Kaharuza F, et al. Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among adults with HIV receiving antiretroviral therapy in Uganda: randomised trial. *Bmj* 2011;343:d6792.
 179. Mugenyi P, Walker AS, Hakim J, Munderi P, Gibb DM, Kityo C, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375(9709):123-31.
 180. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF, Mbougua JB, Boyer S, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11(11):825-33.
 181. Friedland GH. Early treatment for HIV: the time has come. *N Engl J Med* 1990;322(14):1000-2.
 182. Fahey JL, Taylor JM, 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(3):166-72.
 183. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* 1994;343(8902):871-81.
 184. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360(18):1815-26.
 185. Phillips AN, Lepri AC, Lampe F, Johnson M, Sabin CA. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *Aids* 2003;17(13):1863-9.
 186. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995;333(7):450-1.

187. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Jama* 2001;286(20):2568-77.
188. Sterling TR. When should highly active antiretroviral therapy be initiated? *Hopkins HIV Rep* 2001;13(2):1, 11.
189. Domoua K, Daix T, Coulibaly G, Bakayoko A, Kassi A, M'Bouandi H, et al. [Relapse of pulmonary tuberculosis in the context of tuberculosis-HIV co-infection in Abidjan (Cote d'Ivoire). Short note]. *Bull Soc Pathol Exot* 2005;98(2):87-8.
190. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *Jama* 2000;284(24):3128-9.
191. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Jama* 2001;286(20):2560-7.
192. Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM, et al. Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25(4):296-305.
193. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126(12):946-54.
194. Tarwater PM, Margolick JB, Jin J, Phair JP, Detels R, Rinaldo C, et al. Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3(1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(2):168-75.
195. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6) /l. *Aids* 2002;16(10):1371-81.
196. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
197. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003;138(8):620-6.
198. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(17):2251-7.
199. van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(15):2227-36.
200. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004;292(2):251-65.
201. Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(20):10958-61.
202. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med* 1998;339(18):1261-8.
203. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, Meiffredy V, Flandre P, Gastaut JA, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *N Engl J Med* 1998;339(18):1269-76.
204. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340(21):1683-4.

205. Lori F, Maserati R, Foli A, Seminari E, Timpone J, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. *Lancet* 2000;355(9200):287-8.
206. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407(6803):523-6.
207. Yeni R. Prise en Charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'Experts. *Medecine Sciences Flammarion* 2008.
208. Pai NP, Lawrence J, Reingold AL, Tulsy JP. Structured treatment interruptions (STI) in chronic unsuppressed HIV infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3):CD006148.
209. Boschi A, Tinelli C, Ortolani P, Moscatelli G, Morigi G, Arlotti M. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18(18):2381-9.
210. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, Srasuebkul P, Samor T, Mahanontharit A, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):594-600.
211. Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(26):15161-6.
212. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, Garcia F, Le Braz M, Mestre G, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2003;163(10):1220-6.
213. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15(9):F29-40.
214. Lori F, Foli A, Maserati R, Seminari E, Xu J, Whitman L, et al. Control of HIV during a structured treatment interruption in chronically infected individuals with vigorous T cell responses. *HIV Clin Trials* 2002;3(2):115-24.
215. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, Prado JG, Frost SD, Petropoulos CJ, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002;16(6):895-9.
216. Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, Vo HT, Zinn RL, Clarkson DE, et al. Structured antiretroviral treatment interruptions in chronically HIV-1-infected subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(23):13288-93.
217. Ruiz L, Martinez-Picado J, Romeu J, Paredes R, Zayat MK, Marfil S, et al. Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. *AIDS* 2000;14(4):397-403.
218. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, Yanovski JA, Sebring NG, Jones EC, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14(13):1935-42.
219. 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, Cote d'Ivoire. *Aids* 2003;17(4):575-84.
220. 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(9235):1051-6.
221. Danel C, Moh R, Chaix ML, Gabillard D, Gnokoro J, Diby CJ, et al. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis* 2009;199(1):66-76.
222. DART Trial Team. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS* 2008;22(2):237-47.
223. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with

- continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006;368(9534):459-65.
224. Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, Chetchotisakd P, Vibhagool A, Wicharuk S, et al. Failures of 1 week on, 1 week off antiretroviral therapies in a randomized trial. *AIDS* 2003;17(15):F33-7.
 225. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283-96.
 226. Marchou B, Tangre P, Charreau I, Izopet J, Girard PM, May T, et al. Intermittent antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection. *AIDS* 2007;21(4):457-66.
 227. Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, Fragola V, Andreotti M, Galluzzo C, et al. Determinants of virologic and immunologic outcomes in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions: the Istituto Superiore di Sanita-Pulsed Antiretroviral Therapy (ISS-PART) study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(1):39-47.
 228. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003.
 229. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1625-31.
 230. Baker JV, Duprez D. Biomarkers and HIV-associated cardiovascular disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(6):511-6.
 231. Palella FJ, Jr., Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6(4):266-71.
 232. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008;13(2):177-87.
 233. Fabian J, Katz I, Gerntoltz T, Goetsch S, Naicker S. Chronic kidney disease in human immunodeficiency virus infection. *Panminerva Med* 2007;49(2):51-66.
 234. Ikem I, Sumpio BE. Cardiovascular disease: the new epidemic in sub-Saharan Africa. *Vascular* 2011;19(6):301-7.
 235. Sliwa K, Wilkinson D, Hansen C, Ntyintyane L, Tibazarwa K, Becker A, et al. Spectrum of heart disease and risk factors in a black urban population in South Africa (the Heart of Soweto Study): a cohort study. *Lancet* 2008;371(9616):915-22.
 236. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, et al. Inflammation, Coagulation and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Individuals. *PLoS One* 2012;7(9):e44454.
 237. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001;15(8):983-90.
 238. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, Karon J, Buskin S, Thompson M, et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/microL. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):951-8.
 239. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(2):179-87.
 240. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):27-34.
 241. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59-67.
 242. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *Aids* 2008;22(4):489-96.

243. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
244. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydstun II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1559-85.
245. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1632-41.
246. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35.
247. Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, Ledergerber B, van Sighem A, Cozzi-Lepri A, et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naïve patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet* 2008;376(9738):340-5.
248. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, et al. Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers: ANRS C03 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 15. Boston, MA. 2008.
249. Kuller L, SMART Study Group. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 139. Boston, MA. 2008.
250. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(1):72-7.
251. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(2):183-92.
252. Mauskopf J, Kitahata M, Kauf T, Richter A, Tolson J. HIV antiretroviral treatment: early versus later. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(5):562-9.
253. Neaton JD, Grund B. Earlier initiation of antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: implications of results of treatment interruption trials. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3(2):112-7.
254. Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *Bmj* 2007;334(7584):76-8.
255. Sterling TR, Chaisson RE, Keruly J, Moore RD. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *J Infect Dis* 2003;188(11):1659-65.
256. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21(9):1185-97.
257. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
258. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60.
259. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *Aids* 2007;21(10):1273-81.

260. Podzamczar D, King MS, Klein CE, Flexner C, Katlama C, Havlir DV, et al. High-dose lopinavir/ritonavir in highly treatment-experienced HIV-1 patients: efficacy, safety, and predictors of response. *HIV Clin Trials* 2007;8(4):193-204.
261. Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Superior virological response to boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in an observational treatment programme. *HIV Med* 2007;8(2):80-5.
262. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2004;189(1):51-60.
263. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006;296(7):827-43.
264. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 2008;300(5):555-70.
265. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010;304(3):321-33.
266. Sterne JA, May M, Costagliola D, al. e. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373(9672):1352-63.
267. HIV-Causal Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JA, Hernandez-Diaz S, Robins JM, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010;24(1):123-37.
268. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(13):921-9.
269. Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis* 2002;2(8):487-93.
270. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007;146(8):591-601.
271. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23(11):1397-404.
272. Kahn JG, Marseille EA, Bennett R, Williams BG, Granich R. Cost-effectiveness of antiretroviral therapy for prevention. *Curr HIV Res* 2011;9(6):405-15.
273. Garnett GP, Baggeley RF. Treating our way out of the HIV pandemic: could we, would we, should we? *Lancet* 2009;373(9657):9-11.
274. Rey D, Bendiane MK, Moatti JP, Wellings K, Danziger R, MacDowall W. Post-exposure prophylaxis after occupational and non-occupational exposures to HIV: an overview of the policies implemented in 27 European countries. *AIDS Care* 2000;12(6):695-701.
275. Gathiram V. Post-exposure prophylaxis for HIV. *S Afr Med J* 2000;90(4):346-51.
276. Smith SM. Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV: it is time. *Retrovirology* 2004;1:16.
277. Youle M, Wainberg MA. Pre-exposure chemoprophylaxis (PREP) as an HIV prevention strategy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2003;2(3):102-5.
278. Jackson JB, Barnett S, Piwowar-Manning E, Apuzzo L, Raines C, Hendrix C, et al. A phase I/II study of nevirapine for pre-exposure prophylaxis of HIV-1 transmission in uninfected subjects at high risk. *Aids* 2003;17(4):547-53.
279. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365(6):493-505.
280. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA* 2004;292(2):224-36.

281. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Were W, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *Aids* 2006;20(1):85-92.
282. Cohen MS, McCauley M, Sugarman J. Establishing HIV treatment as prevention in the HIV Prevention Trials Network 052 randomized trial: an ethical odyssey. *Clin Trials* 2012;9(3):340-7.
283. Act Up-Paris. Essai HPTN 052: un résultat intéressant, mais gare aux conclusions hâtives. Available: <http://www.actupparis.org/spip.php?article4563>. Accessed 2012 Sep 9. 2011.
284. De Koker P, Lefevre P, Matthys F, van der Stuyft P, Delva W. Barriers to VCT despite 13 years of community-based awareness campaigns in a peri-urban township in northern Limpopo. *S Afr Med J* 2010;100(6):364-5.
285. Coovadia HM. Access to voluntary counseling and testing for HIV in developing countries. *Ann N Y Acad Sci* 2000;918:57-63.
286. Smith RJ, Okano JT, Kahn JS, Bodine EN, Blower S. Evolutionary dynamics of complex networks of HIV drug-resistant strains: the case of San Francisco. *Science* 2010;327(5966):697-701.
287. Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, Ouattara E, Losina E, Moh R, et al. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antivir Ther* 2012.
288. ANRS 12249 TasP. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01509508?term=TasP&rank=1>. Accessed 2012 Sep 28.
289. Evaluating Methods to Increase HIV Testing, Access to HIV Care, and HIV Prevention Strategies (HPTN 065). Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=HPTN+065&Search=Search>. Accessed 2012 Sep 28.
290. Granich R, Kahn JG, Bennett R, Holmes CB, Garg N, Serenata C, et al. Expanding ART for treatment and prevention of HIV in South Africa: estimated cost and cost-effectiveness 2011-2050. *PLoS One* 2012;7(2):e30216.
291. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011;154(8):509-15.
292. World Health Organisation. WHO Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazide preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV. Report of a Joint World Health Organisation HIV/AIDS and TB Department Meeting. Geneva: World Health Organisation, 2008. Available: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf. Accessed 2011 Dec 10.
293. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010;363(3):257-65.
294. WHO. Recommandations rapides-Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art_fr.pdf. Accès le 21 Juin 2012. 2009.
295. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Geneva: World Health Organization. 2004. Available: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf. Accessed 2012 Aug 29.
296. Rosen S, Sanne I, Collier A, Simon JL. Rationing antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Africa: choices and consequences. *PLoS Med* 2005;2(11):e303.
297. Menon S. Early initiation of antiretroviral therapy and universal HIV testing in sub-Saharan Africa: has WHO offered a milestone for HIV prevention? *J Public Health Policy* 2010;31(4):385-400.
298. Kigozi IM, Dobkin LM, Martin JN, Geng EH, Muyindike W, Emenyonu NI, et al. Late-disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(2):280-9.

299. Bautista-Arredondo S, Martz TE, Wirtz VJ, Bertozzi SM. Optimizing HIV treatment programs. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(3):232-6.
300. Laurent C. Commentary: Early antiretroviral therapy for HIV infection in sub-Saharan Africa, a challenging new step. *J Public Health Policy* 2010;31(4):401-6.
301. Temprano trial. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495651?term=temprano&rank=1>. Accessed 2012 Sep 15.
302. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):714-23.
303. WHO. Recommandations rapides-Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent, 2009. Available: http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art_fr.pdf. Accessed 2012 Jun 21.
304. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. Supplementary Data. Available: <http://cid.oxfordjournals.org.gate2.inist.fr/content/54/5/714/suppl/DC1>. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):714-23.
305. WHO. Le point sur l'épidémie de SIDA, Décembre 2005. Available: http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/epi_update_2005_fr.pdf. Accessed 2012 Oct 12.
306. Biber CL, Jaker MA, Kloser P, Auerbach SB, Rhoads GG. A study of sex differences in presentation for care of HIV. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13(2):103-10.
307. START trial. Available: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00821171>. Accessed 2011 Sep 9.
308. 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(6):819-23.
309. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *Jama* 1992;268(12):1581-7.
310. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S201-7.
311. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, Jindani A, Enarson DA, Maher D, et al. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet* 2001;357(9267):1519-23.
312. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007;21(18):2483-91.
313. Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2009;9(3):173-84.
314. Seyler C, Messou E, Gabillard D, Inwoley A, Alioum A, Anglaret X. Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(11):1338-47.
315. World Health Organisation. WHO Report 2011. Global Tuberculosis Control. Available: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf. Accessed 2011 Dec 10.
316. Domoua K, Daix T, Coulibaly G, Bakayoko A, N'Goran Y, N'Dri R, et al. [Tuberculous pleural effusion and HIV infection at the pulmonary disease clinic in Abidjan, Ivory Coast]. *Rev Pneumol Clin* 2007;63(5 Pt 1):301-3.
317. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997;337(5):315-20.

318. Valdespino J, Garcia M, Daniels E, et al. Outcomes of the pilot study of TB chemoprophylaxis trials. *IX International Conference on AIDS*. Berlin, June 1993 [abstract PO-BO7-114].
319. Wadhawan D, Hira S, Mwansa N, Sunkutu R, Adera T, Perine P. Preventive tuberculosis chemotherapy with isoniazid among patients infected with HIV-1. *IX International Conference on AIDS*. Berlin June 1993 [Abstract PO-BO7-1133].
320. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999;13(4):501-7.
321. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD000171.
322. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD000171.
323. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351(9105):786-92.
324. Matteelli A, Olhario P, Signorini L, Cadeo G, Scalzini A, Bonazzi L, et al. Tolerability of twice-weekly rifabutin-isoniazid combinations versus daily isoniazid for latent tuberculosis in HIV-infected subjects: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(11):1043-6.
325. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9777):1588-98.
326. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365(1):11-20.
327. World Health Organisation. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland:WHO,2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf. Accessed 10 December 2011.
328. World Health Organisation. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Geneva, Switzerland, 18-20 February 1998. http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.255.pdf. Accessed 10 December 2011.
329. World Health Organisation. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly Epidemiol Rec* 1999;46:385-400.
330. World Health Organisation. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB 2003.313. Geneva: WHO, 2003. http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html. Accessed 10 December 2011.
331. World Health Organisation. Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. A joint statement of the WHO Tuberculosis Programme and the Global Programme on AIDS, and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Wkly Epidemiol Record* 1993; 68:361-364.
332. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8(1):e1000391.
333. World Health Organisation. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Available: http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_Full_Fr.pdf. Accessed 2011 16 Dec. 2010.
334. Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Faussett P, Ippolito G. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *Aids* 2000;14 Suppl 3:S47-56.

335. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;293(22):2719-25.
336. World Health Organisation. WHO Report. Global Tuberculosis Control. Available: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf. Accessed 2011 10 Dec. 2011.
337. World Health Organisation. WHO Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazide preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV. Report of a Joint World Health Organisation HIV/AIDS and TB Department Meeting. Geneva: World Health Organisation, 2008. Available: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf. Accessed 2011 10 Dec. 2008.
338. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000;283(11):1445-50.
339. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis* 2010;10(7):489-98.
340. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001363.
341. World Health Organisation. Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. A joint statement of the WHO Tuberculosis Programme and the Global Programme on AIDS, and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Wkly Epidemiol Record* 1993; 68:361-364 1993.
342. World Health Organisation. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Geneva, Switzerland, 18-20 February 1998. Available: http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.255.pdf. Accessed 2011 10 Dec. 1998.
343. World Health Organisation. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB 2003.313. Geneva: WHO, 2003. Available: http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html. Accessed 2011 10 Dec. 2003.
344. World Health Organisation. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland: WHO, 2010. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf. Accessed 2011 10 Dec. 2010.
345. Fenner L, Forster M, Boulle A, Phiri S, Braitstein P, Lewden C, et al. Tuberculosis in HIV programmes in lower-income countries: practices and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(5):620-7.
346. Smart T. HIV and TB and practice: Progress on IPT roll-out in South Africa. *HATIP* 2011;179:3-10. Available: http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/HATiP_179_Progress_on_IPT_roll-out_in_South_Africa.pdf. Accessed 2011 10 Dec. 2011.
347. Casado JL, Moreno S, Fortun J, Antela A, Quereda C, Navas E, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34(3):386-9.
348. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21(3):335-41.

349. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8(8):516-23.
350. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007;369(9578):2042-9.
351. Bonnet MM, Pinoges LL, Varaine FF, Oberhauser BB, O'Brien DD, Kebede YY, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS* 2006;20(9):1275-9.
352. Rajasekaran S, Raja K, Jeyaseelan L, Vijilat S, Priya K, Mohan K, et al. Post-HAART tuberculosis in adults and adolescents with HIV in India: incidence, clinical and immunological profile. *Indian J Tuberc* 2009;56(2):69-76.
353. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 2010;362(8):707-16.
354. Kimerling ME, Schuchter J, Chanthol E, Kunthy T, Stuer F, Glaziou P, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(11):988-94.
355. Mohammed A, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Screening for tuberculosis in adults with advanced HIV infection prior to preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):792-5.
356. Were W, Moore D, Ekwaru P, Mwima G, Bunnell R, Kaharuza F, et al. A simple screening tool for active tuberculosis in HIV-infected adults receiving antiretroviral treatment in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(1):47-53.
357. Agizew TB, Arwady MA, Yoon JC, Nyirenda S, Mosimaneotsile B, Tedla Z, et al. Tuberculosis in asymptomatic HIV-infected adults with abnormal chest radiographs screened for tuberculosis prevention. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(1):45-51.
358. Botswana, Ministry of Health. Evaluation of the tuberculosis isoniazid preventive therapy pilot programme for people living with HIV/AIDS. Gaborone, Botswana: Botswana Ministry of Health. 2001.
359. de Pinho AM, Santoro-Lopes G, Harrison LH, Schechter M. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. *Aids* 2001;15(16):2129-35.
360. Mosimaneotsile B, Mathoma A, Chengeta B, Nyirenda S, Agizew TB, Tedla Z, et al. Isoniazid tuberculosis preventive therapy in HIV-infected adults accessing antiretroviral therapy: a Botswana Experience, 2004-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54(1):71-7.
361. Day JH, Charalambous S, Fielding KL, Hayes RJ, Churchyard GJ, Grant AD. Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(5):523-9.
362. Granich R, Akolo C, Gunneberg C, Getahun H, Williams P, Williams B. Prevention of tuberculosis in people living with HIV. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S215-22.
363. Churchyard GJ, Scano F, Grant AD, Chaisson RE. Tuberculosis preventive therapy in the era of HIV infection: overview and research priorities. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 1:S52-62.
364. Tedla Z, Nyirenda S, Peeler C, Agizew T, Sibanda T, Motsamai O, et al. Isoniazid-associated hepatitis and antiretroviral drugs during tuberculosis prophylaxis in hiv-infected adults in Botswana. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):278-85.
365. Lawn SD. Pre-screening with GeneXpert(R) MTB/RIF may increase use of isoniazid preventive therapy in antiretroviral programmes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(9):1272-3; author reply 1273-4.
366. Charalambous S, Grant AD, Innes C, Hoffmann CJ, Dowdeswell R, Pienaar J, et al. Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *Aids* 2010;24 Suppl 5:S5-13.

367. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *Aids* 2009;23(5):631-6.
368. Smart T. HIV and TB and practice: Progress on IPT roll-out in South Africa. *HATIP* 2011;179:3-10.
http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/HATiP_179_Progress_on_IPT_roll-out_in_South_Africa.pdf. Accessed 10 December 2011.
369. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Mutuluza Kityo C, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *Aids* 2001;15(16):2137-47.
370. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Porter JDH, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *Aids* 2001;15(2):215-22.
371. Bassett IV, Wang B, Chetty S, Giddy J, Losina E, Mazibuko M, et al. Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *Clin Infect Dis* 2010;51(7):823-9.
372. Lawn SD, Wood R. Tuberculosis screening in patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: stretching diagnostics to the limits. *Clin Infect Dis* 2011;52(2):276-7; author reply 277-8.
373. Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. *Jama* 1979;241(12):1239-41.
374. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, Day JH, Corbett EL, Hayes RJ, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *Aids* 2003;17(14):2063-70.
375. Ferreira J, Hernandez-Vargas EA, Middleton RH. Computer simulation of structured treatment interruption for HIV infection. *Comput Methods Programs Biomed* 2011;104(2):50-61.
376. Stern M, Czaja K, Rauch A, Rickenbach M, Gunthard HF, Battegay M, et al. HLA-Bw4 identifies a population of HIV-infected patients with an increased capacity to control viral replication after structured treatment interruption. *HIV Med* 2012;13(10):589-595.
377. Yazdanpanah Y, Wolf LL, Anglaret X, Gabillard D, Walensky RP, Moh R, et al. CD4+ T-cell-guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials. *Antivir Ther* 2010;15(3):351-61.
378. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *Jama* 2012;308(4):387-402.
379. Bendavid E, Brandeau ML, Wood R, Owens DK. Comparative effectiveness of HIV testing and treatment in highly endemic regions. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1347-54.
380. Minga AK, Anglaret X, d' Aquin Toni T, Chaix ML, Dohoun L, Abo Y, et al. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(3):350-4.
381. Ledwaba L, Tavel JA, Khabo P, Maja P, Qin J, Sangweni P, et al. Pre-ART levels of inflammation and coagulation markers are strong predictors of death in a South African cohort with advanced HIV disease. *PLoS One* 2012;7(3):e24243.
382. Mben JM, Kouanfack C, Essomba CN, Mbougua JB, Kenfack A, Tonfack CA, et al. Operational research and HIV policy and guidelines: Lessons from a study of patients lost to follow-up from a public antiretroviral treatment program in Cameroon. *J Public Health Policy* 2012.
383. Eholie SP, Aoussi FE, Ouattara IS, Bissagnene E, Anglaret X. HIV treatment and care in resource-constrained environments: challenges for the next decade. *J Int AIDS Soc* 2012;15(2):17334.

