

Université de Montréal

**Malnutrition, VIH et traitement antirétroviral
dans les pays à ressources limitées**

par
Maryline Sicotte

École de Santé Publique

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de doctorat
en santé publique, option épidémiologie

Août, 2014

© Maryline Sicotte, 2014

Résumé

Introduction : Depuis les années 2000, la distribution du traitement antirétroviral hautement actif (TARVHA) dans les pays à bas et moyens revenus (PBMR) s'est accélérée. Dans ces milieux, l'épidémie du VIH s'est superposée à des conditions préexistantes de malnutrition. Le VIH et la malnutrition forment un cycle vicieux qui contribue à la détérioration des fonctions immunitaires et de l'état nutritionnel. Malgré l'accès au traitement, la malnutrition persiste comme déterminant de la progression de la maladie et de la mortalité chez les séropositifs. Par ailleurs, peu de données existent concernant les trajectoires et déterminants des statuts nutritionnels et immunologiques chez les patients débutant le TARVHA.

Objectifs : Documenter les défis méthodologiques associés à la recherche nutritionnelle chez les personnes vivants avec le VIH (PVVIH) dans les PBMR. Investiguer les déterminants et trajectoires du statut nutritionnel à l'initiation et en cours du TARVHA. Investiguer l'association entre les fonctions immunologiques à l'initiation et au cours de la première année de TARVHA selon le statut nutritionnel.

Méthodologie: Dans le cadre de la cohorte ATARAO (Mali), 250 PVVIH adultes naïfs au TARVHA ont été recrutés et suivis pendant 12 mois suite à l'initiation du traitement. Les données obtenues ont été jumelées à celles d'une étude prospective similaire provenant du Sénégal (n=372). Des analyses transversales et longitudinales ont été entreprises pour évaluer les covariables de la malnutrition à l'initiation et en cours de traitement. Parallèlement, la fiabilité des mesures anthropométriques collectées dans le cadre de la cohorte ATARAO a été documentée lors de deux sous-études. Finalement, une revue systématique de la littérature a été complétée pour investiguer la réponse immunologique selon le statut nutritionnel à l'initiation et en cours de traitement chez les PVVIH traités.

Résultats: Seules les mesures de la taille et du poids se sont révélées fiables et ont pu être utilisées dans nos analyses prospectives. Le traitement a permis une amélioration initiale de l'état nutritionnel chez une majorité de patients. Par contre, ses effets ont atteint un plateau après 6 à 9 mois. Un an plus tard, la malnutrition persistait chez plusieurs patients vivants et actifs (entre 7 et 29 % selon la population et l'indicateur nutritionnel). Comme observé dans nos cohortes et revue systématique, l'attrition était fortement associée à la malnutrition. Par ailleurs, il n'existe pas de relation claire entre le statut

immunologique et la malnutrition pré- ou post-HAART. La qualité et la quantité des évidences recensées ne nous permettent pas de tirer de conclusions définitives.

Conclusions : Les évidences collectées suggèrent l'existence d'une association transversale et longitudinale entre les statuts nutritionnels et immunologiques chez les patients traités. Cependant, cette association ne fait pas consensus. L'état de la littérature ne nous permet pas de nous prononcer quant à l'impact de la malnutrition sur les fonctions immunologiques à l'initiation et eu cours de la première année de TARVHA. Les difficultés méthodologiques associées à la mesure de l'état nutritionnel ainsi que la forte attrition des patients malnutris suite à la mise sous traitement compliquent l'investigation de cette relation.

Abstract

Introduction: Over the past decade, access to highly active antiretroviral treatment (HAART) has rapidly increased in low and middle income countries (LMIC). In those settings, the HIV epidemic has been superimposed onto preexisting and prevalent conditions of malnutrition. HIV and malnutrition are part of a vicious cycle known to contribute to decreased nutritional status and immune function. Despite access to HAART, malnutrition, either at initiation or in the course of treatment, persists as a prognostic factor for poor health and mortality. Nonetheless, few data exist concerning nutritional trajectories or concerning the determinants of immune and nutritional status amongst patients initiating HAART.

Objectives : To document the methodological challenges in nutritional research in LMIC. To investigate the determinants and trajectories of nutritional status at HAART initiation and in the first year of treatment. To investigate immune function and reconstitution according to baseline malnutrition.

Results: Among anthropometric measures, only weight and height were found to be reliable. Consequently, these were the only anthropometric measures to be used in longitudinal analyses. Treatment led to a rapid amelioration of the nutritional status for a majority of patients. However, the initial effect quickly tapered off to reach a plateau 6 to 9 months post HAART. One year after treatment initiation malnutrition persisted in many patients active and alive (between 7-29% according to the population and nutritional indicator used). As observed in our cohorts and in our systematic review, attrition was strongly associated with baseline malnutrition. However, there does not appear to be a clear relation between the immunological response and nutritional status either at treatment initiation or during the course of HAART. The limited quantity and quality of available evidence did not permit us to draw definitive conclusions to that effect.

Conclusions: In our cohort study, collected evidence suggested the existence of a cross-sectional and longitudinal association between nutritional and immunological statuses in treated patients. However, there exists no consensus concerning these associations. Based on uncovered data, we cannot draw conclusions on the impact of malnutrition on immune function and reconstitution either at baseline or within the first year post HAART. Methodological difficulties pertaining to nutritional status assessment

and the frequent attrition of malnourished people initiating treatment, complicates the investigation of these relations; as is the coexistence of multiple inflammatory processes in those populations.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Glossaire	xi
Dédicace	xiii
Remerciements	xiv
CHAPITRE I : Introduction	1
CHAPITRE 2 : Revue de littérature	6
2.1 L'état nutritionnel et la malnutrition	
2.1.1. Définition	7
2.1.2. Pathogénèse de la malnutrition	8
2.1.3.Évaluation de l'état nutritionnel	9
2.1.3.2. Mesures de la composition corporelle	9
2.1.3.2. Marqueurs biologiques de l'état nutritionnel et de l'inflammation	12
2.1.4. Défis de l'évaluation nutritionnelle	14
2.1.4.1. Fiabilité des mesures anthropométriques	15
2.1.4.2. Validité des mesures	15
2.2 Malnutrition et immunité	
2.2.1. Pathogénèse	16
2.2.2. Inflammation et malnutrition	21
2.3 VIH et malnutrition/état nutritionnel	
2.3.1. Mécanismes	23
2.3.1.1. Insécurité alimentaire	23
2.3.1.2. Effets gastro intestinaux	25
2.3.1.3. Augmentation du métabolisme basal	26
2.3.2. Interaction entre l'infection du VIH et l'état nutritionnel	27
2.3.2.1. Changement composition corporelle	27
2.3.2.2. Impact sur les marqueurs inflammation	29
2.4. Traitement antirétroviral et état nutritionnel	
2.4.1. Pharmacologie des principaux antirétroviraux utilisés dans les PBMR	35
2.4.2. Impact du statut nutritionnel sur le métabolisme des antirétroviraux	36
2.4.2.1. Apport alimentaire/diététique	37
2.4.2.2. Métabolisme, pharmacocinétique et pharmacodynamie	38
2.4.2.3. Effets sur la biodisponibilité	39
2.4.2.4. Impact sur les effets secondaires	40
2.4.2.5. Impact sur l'observance au traitement	40
2.5. Réponse thérapeutique et malnutrition	
2.5.1. Monitoring de la réponse thérapeutique	43
2.5.2. Trajectoires nutritionnelles suivant la mise sous traitement	43

2.5.2.1. Marqueurs anthropométriques et ARV	43
2.5.2.2. Marqueurs de l'inflammation et ARV	46
2.6. La reconstitution immunitaire	
2.6.1. Définition de l'échec immunologique	51
2.6.2. Déterminants non-nutritionnels de l'échec thérapeutique/activation immune	51
2.6.3. État nutritionnel, reconstitution immunitaire et échec thérapeutique	52
2.6.3.1. Composition corporelle et reconstitution immunitaire	52
2.6.3.2. Marqueurs inflammatoires et échec immunologique	53
2.7. Contexte de l'Afrique de l'Ouest	
2.7.1. Malnutrition, VIH et TARVHA en Afrique de l'Ouest	54
2.8. Synthèse	55
CHAPITRE 3 : Objectifs, questions et hypothèses de recherche	57
3.1. Objectifs généraux	58
3.2. Questions et hypothèses de recherche	
3.2.1. Premier objectif : Fiabilité des mesures anthropométriques	58
3.2.2. Deuxième objectif: Évaluation des trajectoires nutritionnels dans la 1 ^{ère} année de traitement	59
3.2.3. Troisième objectif : Évaluation du rôle de la malnutrition dans la reconstitution immunologique et le risque d'échec immunologique au cours de la 1 ^{ère} année de traitement	60
CHAPITRE 4 : Méthode	62
4.1. Mise en contexte globale	
4.2. 1 ^{er} article : Fiabilité des mesures anthropométrique	
4.2.1. Mise en contexte et rationnel	63
4.2.2. Devis et population à l'étude	64
4.2.3. Calcul de la taille d'échantillon	64
4.2.4. Collecte de données	64
4.2.5. Variables à l'étude	65
4.2.6. Analyses des données	65
4.2.6.1. Objectif	
4.3. 2 ^{ème} article : Trajectoires nutritionnelles suivant la mise sous traitement	
4.3.1. Mise en contexte	66
4.3.2. Population cible	68
4.3.3. Population à l'étude	69
4.3.4. Calcul de la taille d'échantillon	70
4.3.5. Déroulement du recrutement et de la collecte de données	70
4.3.6. Variables à l'étude	71
4.3.7. Considérations éthiques	72
4.3.8. Analyses des données	73
4.3.8.1. Objectif 2	
4.4. 3 ^{ème} et 4 ^{ème} articles : Revue systématique de la littérature et protocole	
4.4.1. Rationnel pour protocole et revue systématique	75
4.4.2. Stratégies de recherche	76
4.4.3. Critères d'inclusion et exclusion	76

4.4.4. Variables à l'étude	77
4.4.5. Stratégies d'identification des études	77
4.4.6. Appréciation de la qualité scientifique et choix des outils méthodologiques	77
4.4.7. Analyses des données	78
4.4.7.1. Objectif 3	
Tableau 6. Variables dépendantes et indépendantes d'intérêts	79
CHAPITRE 5 : Résultats	84
5.1. Article 1. <i>Fiabilité des mesures anthropométriques dans une cohorte prospective de patients initiant le TARVHA en Afrique de l'Ouest</i>	
Abstract	87
Introduction	88
Methods	90
Results	91
Discussion	93
5.2. Article 2. <i>Déterminants du statut nutritionnel dans deux cohortes de patients VIH+ initiant le TARVHA en Afrique de l'Ouest</i>	
Abstract	109
Introduction	110
Methods	111
Results	114
Discussion	115
5.3. Article 3 : <i>Association entre le statut nutritionnel et la réponse immunitaire chez les patients VIH+ sous traitement antirétroviral hautement actif : Protocole d'une revue systématique</i>	
Abstract	134
Introduction	135
Methods	138
Discussion	143
5.4. Article 4 : <i>Statut immunologique des patients VIH+ malnutris initiant le TARVHA dans les pays à ressources limitées : Une revue systématique</i>	
Abstract	155
Introduction	156
Methods	157
Results	160
Discussion	165
CHAPITRE 6 : Discussion	188
6.1 Fiabilité des mesures anthropométriques et les défis de la recherche nutritionnelle	
6.1.1. Variation intra-observateur et choix des enquêteurs	190
6.1.2. Variation inter-observateur et la nécessité d'une formation standardisée	191
6.1.3. Perte de fiabilité et besoin de supervision soutenue	193
6.1.4. Choix des marqueurs et risque d'atteinte à la fiabilité	194
6.1.5. Limitations	194

6.1.5.1. Choix des outils	
6.1.5.2. Valeurs de référence et difficultés d'interprétation	
6.2. Prévalence et déterminants de la malnutrition dans des populations VIH+ au moment de l'initiation du TARVHA dans les PBMR	
6.2.1. Malnutrition à la mise sous traitement	196
6.2.2. Progression du statut nutritionnel au cours de la première année de traitement dans les PBMR	197
6.2.3. Déterminants de la malnutrition à l'initiation et en cours de traitement	199
6.2.4. Forces et limitations du 2 ^{ème} article	208
6.2.4.1. Biais de sélection	
6.2.4.2. Biais d'information	
6.2.4.3. Limites à la validité interne	
6.2.4.4. Forces	
6.3. Malnutrition et fonction immunologique à l'initiation et au cours de TARVHA les PBMR	
6.3.1. Trajectoires des CD4 et covariables nutritionnelles au cours du TARVHA	213
6.3.2. PBMR vs PHR	215
6.3.3. Marqueurs de la malnutrition et de l'immunité	215
6.3.4. Faiblesses de la revue systématique	216
6.3.4.1. Quantité et qualité des étude	
6.3.4.2. Utilisation d'études dont l'objectif de recherche n'était pas l'association d'intérêt	
6.3.4.3. Validité de l'outil d'appréciation de la qualité	
6.3.5. Forces de la revue systématique	218
CHAPITRE 7 : Conclusion	218
Références	233
Annexe 1. Équations - Article 1	xvi
Annexe 2. Schéma des pertes au suivi pour la cohorte ATARAO - Article 2	xvii
Annexe 3. Calculs de la taille d'échantillon - Article 2	xviii
Annexe 4. Fichier additionnel de l'article 3 : <i>Search Strategies</i>	xvix
Annexe 5. Fichier additionnel de l'article 3: <i>Endnote file manipulations</i>	xxix
Annexe 6. Fichier additionnel de l'article 3: <i>Data collection form</i>	xxx
Annexe 7. Version modifiée du <i>EPHPP</i> - outil d'évaluation de la qualité des études	xliv
Annexe 8. Résultats non publiés de la cohorte ATARAO : <i>Caractéristiques sociodémographiques et statut nutritionnel</i>	l
Annexe 9. Résultats non-publiés des cohortes ATARAO et ANRS 1290/1215 : <i>Progression et déterminants du statut nutritionnel au cours du suivi</i>	liii
Annexe 10. Résultats non-publiés des cohortes ATARAO et ANRS 1290/1215 : <i>Fonction immunologique selon le profil nutritionnel</i>	lxiii

Liste des tableaux

REVUE DE LITTÉRATURE

Tableau 1. Prévalence d'insécurité alimentaire chez les PVVIH des PBMR	p. 24
Tableau 2. Survol de la prévalence d'un IMC < 18.5 kg/m ² à l'initiation du TARVHA	p. 28
Tableau 3. Survol de la prévalence de l'anémie chez les PVVIH non traités	p. 30
Tableau 4. Survol de la prévalence de l'hypoalbuminémie chez les PVVIH non traités	p. 33
Tableau 5. Survol de la prévalence d'échec immunologique par pays et par définition	p. 50

MÉTHODES

Tableau 6. Variables dépendantes et indépendantes d'intérêts	p. 79
---	-------

RÉSULTATS

Article 1

Table 1. Inter-observer TEM, %TEM and reliability coefficient by study occasion and anthropometric measure	p. 102
Table 2. Intra-observer TEM, %TEM and reliability coefficient by study occasion and anthropometric measure	p. 103
Table 3. Comparison of total TEM between studies	p. 105
Table 4. 95% confidence intervals for imprecision based on previously reported 6-month weight and MUAC gain	p. 106

Article 2

Table 1. Baseline characteristics of patients from the ATARAO and ANRS 1290 cohorts	p. 125
Table 2. Determinants of nutritional status at baseline	p. 126
Table 3. Associations between nutritional and immune markers at baseline and nutritional trajectory over 12 months follow-up	p. 128

Article 4

Table 1. Methods of selected studies	p. 178
Table 2. Results of selected studies	p. 182

Liste des figures

REVUE DE LITTÉRATURE

Figure 1. Conceptualisation de la malnutrition	p. 8
Figure 2. Compartiments de la composition corporelle	p. 10
Figure 3. Déficiences en macronutriments et immunité cellulaire	p. 18
Figure 4. Carences micro-nutritionnelles et immunité cellulaire	p. 20
Figure 5. Le cycle vicieux : malnutrition et pathogène du VIH	p. 22
Figure 6. Impact du VIH sur la malnutrition	p. 23
Figure 7. Modèle conceptuel des interactions drogues-nutriments	p. 37

RÉSULTATS

Article 2.

Figure 1. Nutritional trajectories according to average baseline values	p. 131
--	--------

Article 3.

Figure 1. PRISMA flow diagram	p. 152
--------------------------------------	--------

Article 4.

Figure 1. Flow chart	p. 177
Figure 2. Risk of bias summary and quality rating	p. 186
Figure 3. Meta-analysis of results concerning the association between baseline BMI < 18.5 m/kg ² and failure to increase CD4 counts > 50 cells/mm ³ at 6 months	p. 187

DISCUSSION

Figure 8. Déterminants de la fiabilité des mesures anthropométriques

Glossaire

3TC	Lamivudine
ALB	Albumine
ARV	Antirétroviraux
ASS	Afrique Sub-Saharienne
AZT	Zidovudine
CBMH	Circonférence du bras à mi-hauteur
CV	Charge virale
D4T	Stavudine
DER	Dépense énergétique au repos
EFV	Efavirenz
ETM	Erreur technique de Mesure
GI	Gastro-intestinal
HB	Hémoglobine
HIC	High income countries
IL	Interleukine
INTI	Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
INNTI	Inhibiteur non-nucléotidique de la transcriptase inverse
IMC	Indice de masse corporelle
IO	Infections opportunistes
IO	Inhibiteurs de protéase
LMIC	Low and middle income countries
LTFU	Lost to follow up
MCA	Masse cellulaire active
MG	Masse grasse
MM	Masse maigre
MNG	Masse non-grasse
MPE	Malnutrition protéino-énergétique
NVP	Névirapine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBMR	Pays à bas et moyens revenus

PHR	PHR : Pays à hauts revenus
PLA	People living with HIV/AIDS
PVVIH	PVVIH: Personnes vivant avec le VIH
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
TARVHA	Traitement antirétroviral hautement actif
TDF	Ténofovir
VGM	Volume globulaire moyen
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Dédicace

À ma mère qui m'a toujours soutenue, peu importe la météo

Merci mommy

Remerciements

Il va sans dire que cette partie est ma préférée, car elle marque non seulement la fin de ce chapitre de ma vie que fut le doctorat, mais surtout elle me permet d'exprimer ma gratitude à tous ceux et celles qui m'ont accompagné sur ce chemin. Sans vous tous, cette épopée n'aurait pas été possible.

Tout d'abord mille mercis à ma directrice de thèse, Maria Victoria Zunzunegui. Vous avez été la personne parfaite pour me diriger au cours de ce long processus. Vous avez su comment me soutenir et m'accompagner à travers plusieurs changements de direction et revirements de situation. Je vous suis infiniment redevable pour votre patience, application et gentillesse. C'est presque une décennie de collaboration qui prend fin ici. Je vous souhaite une très, très heureuse retraite remplie de voyages et de rencontres, bien entourée par votre famille. J'espère vous recroiser cent fois sur ce chemin au Brésil, en Espagne, en Colombie. Muchissimas gracias, Doctora.

Je souhaite aussi remercier ma codirectrice, Chantal Bemeur. Malgré ton arrivée tardive, tes conseils et ton aide m'ont permis de gagner confiance en mes travaux. Merci d'avoir bien voulu te joindre à nous....tu m'as été d'un très grand secours. En espérant continuer cette nouvelle collaboration dans le futur.

Je tiens aussi à remercier différents collaborateurs, partenaires et mentors qui m'ont accompagné à différents moments de mes travaux. Merci à Marielle Ledoux, au Dr. Vinh-Kim Nguyen et au groupe ATARAO. Merci à tous les patients Maliens et Sénégalais qui ont bien voulu participer à nos études. Un énorme merci aussi à Dr. Bernard Taverne, Dr. Ibra Ndoye et Dr. Assane Diouf pour m'avoir permis d'utiliser les données de la cohorte ANRS 1215/1290.

Je suis extrêmement redevable aux Instituts en Santé du Canada (IRSC), à l'institut de Recherche en Santé Publique de l'Université de Montréal (IRSPUM), au Centre de Recherche du CHUM (CR-CHUM), et au programme Analyse et Évaluation des Interventions en Santé (AnÉiS) qui ont, chacun leur tour, assuré mon bien-être financier au cours des dernières années. Cette expérience n'aurait pas été la même sans votre aide.

J'aurai passé presque une décennie sur ce projet de vie. Ce fut les 10 années de ma vie les mieux investies et au cours desquelles j'ai été le mieux entourée de mon existence. Sur ce chemin, j'ai

rencontré (ou redécouvert) des individus incroyables, passionnés, passionnants, sincères et admirables. Tout d'abord. j'ai rencontré mes 'Charlie's Angels', Joséphine et Malgorzata, qui ont été des partenaires de travail et des collaboratrices splendides. Deux femmes fortes et intelligentes, et des amies que je chéris toujours. Merci d'avoir partagé ces moments avec moi....du Club des Épidémiologistes à Varadero :) L'année prochaine en Italie, c'est promis.

Ensuite, j'ai fait la connaissance de mon petit poulet, mon petit frère, mon partenaire dans le crime, Georges. Mon gros...merci pour tes vidéos de Rocky, tes discours spartiates, tes encouragements, tes cours d'autodéfense, et ta présence qui me porte toujours et encore après 9 ans. Nintai, mon poulet! Beaucoup d'autres figures m'ont accompagné et ont partagé un petit ou grand bout de route avec moi. C'est le cas entre autres d'Alan, Roman, Catherine P., Kimberly, Nima, Mylène, Valérie, Lara, Lory, Yassen, Maude, Solveig, mes vieux croutons en particulier Marie-France et Julie, Souleymane et la gang du Mali, et plusieurs, plusieurs autres. Gros mercis aussi à Émilie et ses poms qui m'ont été d'un support irremplaçable. Vous m'êtes tous très précieux. J'espère vous garder avec moi pour beaucoup, beaucoup plus longtemps. Merci de m'écouter, de m'épauler, de me faire rire, de me faire boire. On est BBC!

Surtout, il y a mes parents qui ont toujours été là, indéniablement. Ma mère, forte, inébranlable et mon nouveau, adorable beau-père, Gérald, un parfait ajout à notre famille de fou. Mille fois merci. Les mots ne peuvent imaginer ma gratitude. Je vous aime.

Finalement, alors que j'étais dans le dernier tournant, j'ai fait la connaissance de Marco, mio amore, mio uomo. Je n'y croyais plus quand je t'ai rencontré, mais maintenant je sais. Merci de me tenir la main sur ces derniers miles....et pour beaucoup plus longtemps, je l'espère. Ti amo à la folie !

Chapitre 1. Introduction

1.1. Une nouvelle variante de la famine – VIH et malnutrition

La malnutrition – définie ici comme un apport micro- et macro-nutritionnel insuffisant (Soeters et al., 2008) - est une problématique de santé publique importante dans les pays à bas et moyens revenus (PBMR). En 2010, 925 millions d'individus souffraient de malnutrition; 98 % de ceux-ci provenaient des pays en voie de développement, dont 575 millions de l'Asie/Pacifique et 239 millions de l'Afrique Sub-Saharienne (ASS) (FAO, 2010c). Ces chiffres, qui représentent un accroissement considérable comparativement aux derniers 40 ans, ne cessent d'augmenter. Les experts projettent qu'un 100 millions additionnel s'ajoutera d'ici la fin de 2015 (WHO, 2005, Evans et al., 2012). Dans ces milieux, la malnutrition découle en partie de la pauvreté qui restreint l'accès à des aliments en qualité et quantité suffisantes pour combler les besoins protéino-énergétiques quotidiens. Les nombreux conflits civils, les difficultés de gouvernance, la pénurie alimentaire et l'augmentation du prix des denrées contribuent à gonfler les rangs des malnutris (WHO, 2005, Uthman, 2008, FAO, 2010c). La présence de nombreux processus infectieux, dont le VIH, entraîne aussi une exacerbation/maintien de ce trouble parmi ces populations.

Malgré l'avènement de la trithérapie, environ 35 millions de personnes vivent toujours avec le VIH et des millions de nouvelles personnes s'infectent chaque année (UNAIDS, 2013). La majorité des cas prévalents et incidents proviennent des PBMR. Ainsi, en 2012, 68 % des nouveaux cas répertoriés à l'échelle mondiale – soit 2.3 millions d'individus - étaient attribuables aux infections contractées en ASS. Par ailleurs, près de 1,6 million de décès liés au SIDA ont été dénombrés dans ces régions cette même année (UNAIDS, 2013). L'impact de la mortalité et morbidité liées au VIH/SIDA a des répercussions importantes sur l'économie des ménages et du pays. En réduisant la capacité des individus à subvenir à leurs besoins et en diminuant la main-d'œuvre disponible, le VIH contribue à soutenir la pauvreté et l'insécurité alimentaire au niveau de l'individu et de la communauté (Lwanga and Piwoz, 2002).

Dans le sud de l'Afrique, le terme '*new variant famine*' est utilisé pour faire référence à la coexistence de la faim et du VIH (de Waal and Whiteside, 2003). Ainsi, dans les PBMR, l'épidémie s'est superposée à des troubles de sous-nutrition préexistants; deux pathologies fortement interreliées (Semba and Tang, 1999, Piwoz and Preble, 2001). Avant l'apparition du VIH, la malnutrition était considérée comme la première cause d'immunosuppression à l'échelle planétaire (Cunningham-

Rundles et al., 2005, Cunningham-Rundles et al., 2011). L'infection, aussi connue sous le nom de '*wasting disease*', est, quant à elle, une cause de troubles nutritionnels reconnue (Salomon et al., 2002). Ainsi, le manque de nourriture et la faim sont des préoccupations fréquentes pour les PVVIH et les individus affectés par la pandémie (Raiten et al., 2005, Gillespie, 2006). La concomitance de ces pathologies génère un cycle vicieux qui contribue aux carences nutritionnelles, à l'immunosuppression et à la progression de la maladie (Semba and Tang, 1999). Cependant, on ne connaît pas la prévalence exacte de malnutrition parmi les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), car beaucoup d'hétérogénéité existe entre les populations mesurées, les définitions et méthodes d'évaluation utilisées (Seres, 2005). Par exemple, la sous-nutrition peut être évalué de différentes façons – mesures anthropométriques, marqueurs inflammatoires, bioimpédance, questionnaire nutritionnel – selon le modèle concept favorisé par les auteurs.

La distribution massive du traitement antirétroviral hautement actif (TARVHA) dans les PBMR a tardé presque une décennie après que ce traitement soit devenu standard dans les pays à hauts revenus (PHR). Ceci est attribuable au fait que l'on craignait une faible adhérence ainsi que le développement accéléré de mutations dans ces populations (Harries et al., 2001, Liechty and Bangsberg, 2003). Ce n'est donc qu'au début des années 2000 que se mettent en branle de larges campagnes de distribution de TARVHA. En 2003, seulement 400,000 PVVIH avaient accès au traitement parmi les 6 millions d'individus des PBMR le nécessitant. Face à la crise, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) établit comme objectif celui d'initier le traitement chez 3 millions de PVVIH avant l'année 2005 (WHO, 2004). En 2012, environ 9,7 millions de personnes vivant en ASS ont reçu des ARV, soit 61 % de tous ceux éligibles selon les lignes directrices de l'OMS (UNAIDS, 2013). Bien que le recours aux ARV ait fortement diminué la mortalité liée au VIH/SIDA (Silva et al., 1998, Djomand et al., 2003, Seyler et al., 2003, Coetzee et al., 2004, Laurent et al., 2005), plusieurs millions d'individus meurent toujours des suites de cette maladie (UNAIDS, 2013).

La mise sous traitement massive qui a lieu dans les PBMR s'est faite sur fond de problèmes sociaux et de santé absents ou peu fréquents en occident tels que la malnutrition et la très grande insécurité alimentaire. De plus, sur le terrain, on note différentes problématiques qui ralentissent les efforts de contrôle de la pandémie. Par exemple, dans ces contextes, on rapporte des pertes au suivi substantielles par les patients traités (van Oosterhout et al., 2005, Rosen et al., 2007), des taux de survie diminués et une mortalité précoce élevée comparés aux PHR (Severe et al., 2005, Braitstein et al., 2006, Stringer et al., 2006, Marazzi et al., 2008). Malgré le TARVHA, la perte de poids (Tang et al., 2005,

Saghayam et al., 2007, Maman et al., 2012a), l'anémie, l'hypoalbuminémie (Ssali et al., 2006, Sundaram et al., 2009, Mudzingo et al., 2013), sont fréquemment observés parmi les patients malnutris, ainsi qu'un excès de mortalité (Braitstein et al., 2006, Lawn et al., 2008, Madec et al., 2009, Koethe et al., 2010b) De plus, en ASS, on observe une recrudescence importante de la prévalence des résistances aux ARV (Gupta et al., 2012); possible conséquence d'une faible observance au traitement. À cet effet, certains auteurs ont rapporté un excès d'effets secondaires (Sanne et al., 2005, Nishijima et al., 2011, Johnson et al., 2012), des troubles d'adhérence (Wools-Kaloustian et al., 2006, Berhe et al., 2013) et possiblement une réponse thérapeutique sous-optimale (Gange et al., 2003) chez les patients VIH+ malnutris, mais peu d'évidences existent à ces sujets.

Plusieurs craintes ont été soulevées concernant les conséquences néfastes découlant de l'interaction entre la malnutrition et le traitement. En 2005, l'OMS somme les acteurs sur le terrain de prendre en considération le statut nutritionnel des patients dans leur plan de traitement; chose qui n'est toujours pas réalisée de façon systématique malgré ces recommandations (Raiten et al., 2005). Cependant, bien qu'une prise en charge globale soit entérinée par les grandes organisations de santé, ces positions se basent principalement sur des liens théoriques, car peu d'évidences existent quant aux caractéristiques de ces relations. Identifier les déterminants de la réponse thérapeutique est primordial, particulièrement pour les PVVIH des PBMR. Dans ces milieux, la disponibilité restreinte des molécules, en nombre et type, pose un problème majeur à la qualité des soins. Les molécules utilisées en première ligne ne sont souvent pas les plus efficaces et la disponibilité des 2^e et 3^e lignes de traitement reste limitée (Boyd and Cooper, 2007, Kumarasamy and Krishnan, 2013). De plus, des difficultés d'accès tel que la non-gratuité, les ruptures d'inventaire et les difficultés de financement gouvernemental entravent la distribution (Weiser et al., 2003, van Oosterhout et al., 2005, Boyd and Cooper, 2007, Ford et al., 2007, Ojikutu et al., 2007, d'Almeida et al., 2011, Sued et al., 2011). Ainsi, avec le retrait progressif de nombreux instituts subventionnaires dans ces milieux très affectés par l'épidémie (UNAIDS, 2009, Geng et al., 2010), nous devons assurer une réponse optimale aux traitements disponibles. À la lumière des nombreuses interactions qui existent, non seulement entre le VIH et la malnutrition, mais aussi entre la malnutrition et la réponse pharmaceutique, l'état nutritionnel a le potentiel de jouer un rôle clé dans la réponse thérapeutique immunologique.

1.2. Plan de la thèse

Afin d'adresser les problématiques présentées ci-haut, cette thèse s'est intéressée aux profils et aux devenir nutritionnels et immunologiques des PVVIH initiant le TARHVA dans des milieux où la malnutrition est fréquente. Les 3 éléments principaux de mes travaux sont : les défis de l'évaluation du statut nutritionnel dans des populations VIH+, la prévalence et déterminants de la malnutrition et l'immunosuppression au moment de la mise sous traitement, et finalement, les déterminants et profil des trajectoires nutritionnelles en relation avec la reconstitution immunologique en cours de traitement.

Cette thèse est divisée en six chapitres. Le premier chapitre présente une introduction générale de la problématique à l'étude.

Le deuxième chapitre est consacré à la recension des écrits et comprend sept parties principales soient : 1) État nutritionnel et malnutrition; 2) Malnutrition et immunité; 3) VIH et malnutrition/état nutritionnel; 4) Traitement antirétroviral et état nutritionnel; 5) Réponse thérapeutique et malnutrition; 6) La reconstitution immunitaire; et finalement 7) Contexte de l'Afrique de l'Ouest.

Le chapitre 3 présente en détail les trois objectifs de l'étude, les questions de même que les hypothèses de recherche.

Le chapitre 4 décrit la méthodologie utilisée, y compris la description des différents devis d'étude, ainsi que les stratégies d'analyse employées pour atteindre mes objectifs de travail.

Le chapitre 5 se compose de la version intégrale des quatre articles constituant la présente thèse : le premier article traite du premier objectif, soit la fiabilité des mesures anthropométriques. Le deuxième article couvre le deuxième objectif soit l'étude des déterminants de la malnutrition au moment de l'initiation du traitement et les trajectoires nutritionnelles dans la première année de TARVHA. Le troisième article constitue le protocole utilisé pour compléter la revue systématique sur la reconstitution immunitaire en fonction de l'état nutritionnel, qui lui forme mon dernier et quatrième article.

Finalement, le chapitre 6 conclut cette thèse par une discussion approfondie des résultats des quatre articles, des forces et des faiblesses de ces études, des biais possibles et des difficultés rencontrées.

Chapitre 2. Revue de la littérature

2.1 L'état nutritionnel et la malnutrition

2.1.1. Définition

L'état nutritionnel est caractérisé par la condition du corps en relation avec la consommation et l'utilisation des nutriments (WHO/FAO, 1973, Cameron, 1991, Dwyer, 1991). Plusieurs définitions ont été proposées et utilisées en ce qui a trait à la malnutrition; reflétant les différentes conceptualisations et mesures de ce problème de santé. Publié en 2008, le modèle proposé par Soeters (2008) est un regroupement et une opérationnalisation de multiples processus pouvant affecter ou être associés à l'état nutritionnel (Soeters et al., 2008). Les différentes définitions de la malnutrition ont comme point commun la notion d'inadéquation entre les apports et les besoins en terme de quantité ou de valeur nutritive (Seres, 2005). Lorsque la balance entre les apports et les besoins est positive, c'est-à-dire que les apports excèdent les besoins, on parle de surnutrition. Une surnutrition persistante entraîne, entre autres, un excès de poids (indice de masse corporelle (IMC) $> 25 \text{ kg /m}^2$). Lorsque la balance est négative, c'est-à-dire quand les apports sont insuffisants par rapport aux besoins, on parle plutôt de sous-nutrition (Soeters and Schols, 2009). La sous-nutrition est associée à différentes carences nutritionnelles en vitamines, protéines et minéraux. Elle peut aussi être caractérisée pour un état catabolique et une perte de poids (IMC $< 18.5 \text{ kg /m}^2$ – discuté plus en détail ultérieurement). En plus de l'inadéquation, les processus inflammatoires, secondaires à la malnutrition et/ou à l'état pathologique contribuent de façon significative aux désordres du statut nutritionnel. En résumé, la malnutrition se définit donc comme un état nutritionnel sous-aiguë ou chronique où se combinent différents degrés de sous (ou sur)-nutrition à une activité inflammatoire, entraînant un changement dans la composition corporelle et une réduction de la fonction (soit immune, physique ou cognitive)(Soeters et al., 2008)(figure 1). Aux fins de cette thèse, nous nous focaliserons sur la sous-nutrition en tant que type de malnutrition.

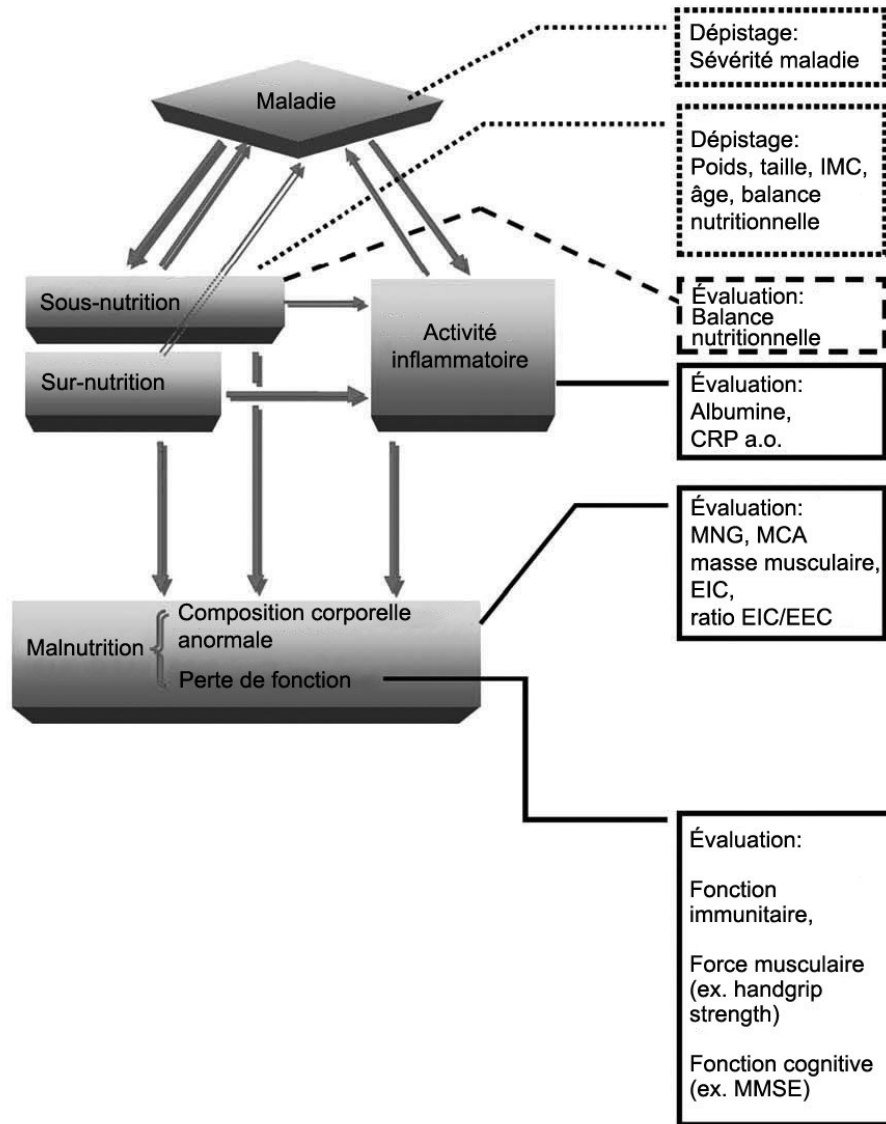


Figure 1. Conceptualisation de la malnutrition (adapté de Soeters *et al.*, 2008)

Abréviations : CRP (protéine C réactive), IMC (index de masse corporelle), MNG (masse non grasse), MCA (masse cellulaire active), EEC (eau extracellulaire), EIC (eau intracellulaire), MMSE (mini-mental state examination)

2.1.2. Pathogenèse de la malnutrition

La sous-nutrition peut être issue de multiples processus individuels ou simultanés et peut être primaires (c'est à dire reliée à un apport nutritionnel insuffisant, comme c'est le cas lors du jeûne) ou secondaire (c'est à dire résultant d'une maladie qui entraîne une ingestion alimentaire réduite comme, par exemple, lors de la maladie de cœliaque). Un des processus en cause dans la malnutrition est un apport insuffisant en quantité et/ou en qualité par rapport aux besoins de l'individu. Cette inadéquation peut être secondaire à un manque de disponibilité de la nourriture ou des moyens

financiers insuffisants (insécurité alimentaire), un refus de s'alimenter ou une incapacité à ingérer par exemple, en présence de nausées, vomissements, dysphagie, ou œsophagite. L'insuffisance des apports peut aussi provenir de la malabsorption des nutriments possiblement secondaire à une inflammation ou pathologie du tractus intestinal, telle qu'une entéropathie exsudative, ou résulter d'une excrétion accélérée des aliments (par exemple, lors d'une diarrhée). Finalement, un métabolisme accéléré et une augmentation concordante des besoins en macro- et micronutriments peuvent aussi résulter d'un processus inflammatoire, une infection ou une activité physique soutenue (Newton and Halsted, 1999) qui, si non comblés, favoriseront un état de malnutrition.

2.1.3. Évaluation de l'état nutritionnel

Tel qu'illustré dans le modèle de Soeters (2008), une évaluation complète du statut nutritionnel nécessite des mesures de la balance nutritionnelle, de la composition corporelle, de l'activité inflammatoire ainsi que de la fonction immunologique, physique ou mentale (figure 1). L'évaluation de la sous-nutrition est une appréciation globale de l'état nutritionnel plutôt qu'une étude de la composition des compartiments corporels.

2.1.3.1. Mesures de la composition corporelle

La sous-nutrition affecte principalement trois composantes du corps soient les réserves de glycogène, les réserves de protéines structurelles et fonctionnelles, et les réserves variables de lipides ou gras. En combinaison à l'eau et aux minéraux, le compartiment d'énergie globale et ses fluctuations sont reflétés par la masse corporelle (Heymsfield and Baumgartner, 2006). Les conséquences de la malnutrition protéino-énergétique (MPE) peuvent être expliquées en termes de préservation de la masse maigre et de la fonction des organes viscéraux (Torun and Chew, 1999).

La mesure de la composition corporelle se fait en partie à l'aide de méthodes anthropométriques. L'anthropométrie fait référence à la technique avec laquelle on quantifie, de façon externe et non invasive, les traits morphologiques et les changements de la composition corporelle associés au statut nutritionnel (Gibson, 1990). Malgré une perte de popularité en investigation nutritionnelle, car souvent peu précise, l'anthropométrie demeure une méthode relativement facile et peu coûteuse afin d'évaluer le statut nutritionnel global. L'anthropométrie classique se base sur un modèle qui stipule que le corps est divisé en deux compartiments distincts soient, la masse grasse (MG) et la masse non grasse (MNG) qui inclut la masse maigre (MM) et les os (figure 2) (Norgan, 2005, Mialich

et al., 2014). Les techniques anthropométriques telles que le poids, la taille, les circonférences, les plis cutanés et les longueurs permettent d'évaluer indirectement ces deux composantes. Les variations de la MG, mais surtout de la MM, en quantité et en proportion, peuvent être utilisées comme indices du statut nutritionnel et de la malnutrition (Gibson, 2005) en tenant compte des variations de ces mesures avec l'âge et le sexe (Wagner and Heyward, 2000).

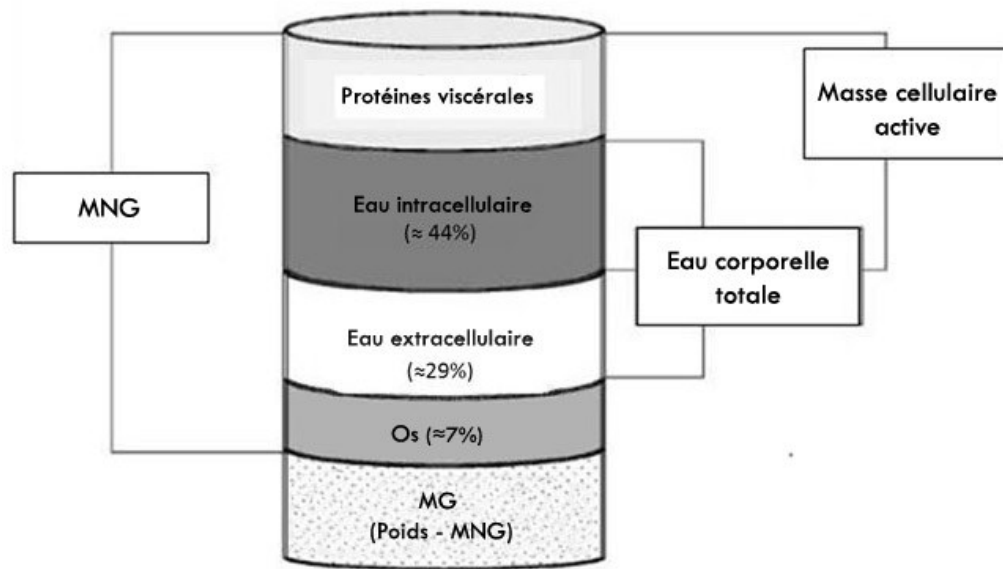


Figure 2. Compartiments de la composition corporelle (source : Mialich et al. (2014))

1) Le poids et indice de masse corporelle (IMC)

Le poids d'un individu, est la somme de la MG, de la MM, de l'eau et des os. Il est considéré comme une mesure grossière des réserves totales d'énergie et de l'état nutritionnel. Les changements de poids reflètent conjointement des variations dans la balance énergétique, la balance d'azote ainsi que la balance en eau (Heymsfield and Williams, 1994). Le poids et l'IMC sont couramment utilisés comme indicateurs de l'état protéino-énergétique (Piwoz and Preble, 2001). L'IMC est calculé à partir du poids et la taille au carré (kg/m^2) et il permet la comparaison des individus avec une population standard, indépendamment de la stature et de la taille. L'utilisation du poids (ou de l'IMC) comme mesure de l'état nutritionnel est sous-tendue par le principe théorique qui assume que la MNG est une composante constante. Suivant le modèle à deux compartiments, le poids permet donc de mesurer les variations de la masse grasse (Wells and Fewtrell, 2006). De façon générale, il est établi qu'un patient souffre de sous-nutrition lorsque celui-ci présente, une perte de poids involontaire de plus de 10 % de son poids original sur une période de moins de 6 mois (Suttman et al., 1995).

L'IMC est le marqueur le plus simple pour déceler un apport nutritionnel inadéquat chronique chez les adultes (Ferro-Luzzi et al., 1992). En accord avec le principe théorique présenté ci-haut, l'IMC se veut surtout un indicateur du pourcentage et des variations de la MG corporelle (Forbes, 1999, CN&D, 2001, Gibson, 2005, Norgan, 2005). Par contre, dans des populations souffrant de malnutrition sévère, chez qui la MG est faible ou inexistante, l'IMC peut être considéré comme un bon indicateur de la MM (Bailey and Ferro-Luzzi, 1995). En général, et selon plusieurs, son utilisation devrait se restreindre à l'évaluation de l'état nutritionnel global, car il serait un pauvre indicateur des variations de la composition corporelle (Wells and Fewtrell, 2006) et peu sensible aux variations de la masse maigre (Kotler, 2004). Selon l'OMS, l'IMC normal chez l'adulte se situe entre 18.5 et 24.9. De plus, il existe une série de valeurs seuils identifiant 3 grades de malnutrition chez l'adulte: (grade I) IMC entre 18.5 et 17 (grade II) entre 16.9 et 16.0 et (grade III) en deçà de 16.0. (James et al., 1988, Ferro-Luzzi et al., 1992).

2) La circonférence brachiale à mi-hauteur

La circonférence du bras à mi-hauteur (CBMH) est mesurée au point milieu entre l'acromion et l'olécrane. Cette mesure se veut un indicateur de la perte musculaire et adipeuse sous-cutanée périphérique. Elle est considérée par certains comme une mesure plus fiable que l'IMC pour l'évaluation des changements de la composition corporelle (Ferro-Luzzi and James, 1996, Burden et al., 2005). Elle peut être particulièrement utile dans les pays en développement où les patients ont peu de gras sous-cutané et où des variations de la circonférence brachiale tendent à être associées à des changements de la masse musculaire (James et al., 1994). Par contre, il est difficile d'établir une valeur seuil représentative de la malnutrition, car cette mesure varie avec l'ethnie, l'âge et le sexe (Hall et al., 1993).

3) Le pli cutané du triceps

La mesure des plis cutanés, simple ou multiple, offre une estimation de l'importance des réserves régionales de gras sous-cutané (Heymsfield and Williams, 1994, Wells and Fewtrell, 2006). Le pli du triceps est souvent favorisé par les nutritionnistes comme estimation unique et indirecte de la MG corporelle (Gibson, 2005). Par contre, ce site de mesure n'est pas représentatif de toute la population. Il semble que le pli du triceps soit plus approprié pour estimer le pourcentage de gras chez les femmes adultes, mais non chez les hommes adultes pour qui, le pli subscapulaire serait plus indiqué

(Siervogel et al., 1982). Lorsqu'utilisé avec des valeurs de circonférences régionales (ex. CBMH), ils permettent la mesure de la circonférence musculaire ou de la surface musculaire locale, des indicateurs plus précis de la variation de la masse musculaire (Kotler et al., 1984, Heymsfield and Williams, 1994).

2.1.3.2. Marqueurs biologiques de l'état nutritionnel et de l'inflammation

1) Hémoglobine et anémie

L'anémie réfère à un déficit en globules rouges. Elle est diagnostiquée en présence d'un niveau d'hémoglobine ou d'hématocrite sous les valeurs attendues (Longo, 2010). Selon l'OMS, un niveau d'hémoglobine entre 11-12.9 g/dl chez les hommes et 11-11.9 g/dl chez les femmes indique une anémie légère, alors que des niveaux entre 8.0-10.9 g/dl ainsi qu'en deçà de 8 g/dl indiquent respectivement, une anémie modérée et sévère (WHO, 2011). On a établi des valeurs seuils plus basses chez les femmes en âge de reproduction comparées aux hommes du même âge principalement à cause des pertes de fer conséquentes aux menstruations (Rushton et al., 2001). L'anémie et les variations du taux d'hémoglobine découlent de multiples processus allant de la perte de volume sanguin à la maladie auto-immune. Les nombreuses causes possibles de l'anémie vont au delà des objectifs de cette thèse et seuls les processus les plus pertinents à l'infection du VIH seront décrits ici. Brièvement, la production de globules rouges est un reflet de l'état des processus d'hématopoïèse et de la réplication cellulaire au niveau de la moelle osseuse ainsi que de la disponibilité en fer - composante centrale de l'hémoglobine. D'une part, ces processus sont affectés par l'apport nutritionnel, par exemple une carence en fer qui entraîne une anémie ferriprive de type microcytaire hypochrome alors qu'une déficience en vitamine B12 et/ou acide folique résultera en une anémie macrocytaire (WHO, 2001, Longo, 2010). D'autre part, l'anémie reliée aux maladies chroniques résultera principalement en une anémie normocytaire normochrome. La présence de ce type d'anémie peut être un marqueur de processus inflammatoires tels qu'observés au cours d'une infection, mais qui aussi peuvent être secondaires à la sous-nutrition. Les mécanismes de l'anémie reliée aux maladies chroniques sont complexes et mal compris. Dans un premier temps, l'élévation des niveaux de cytokines (Interleukine-1 (IL-1), *Tumor necrosis factor* α (TNF α)) modifie l'homéostasie du fer en causant sa rétention intracellulaire par les cellules du système réticuloendothélial, limitant ainsi son utilisation. Deuxièmement, la production de cytokines affecte également la prolifération et la différenciation des lignées précurseurs érythroïdes tout en inhibant l'érythropoïèse (Weiss and Goodnough, 2005)

2) L'albumine et l'hypoalbuminémie

Les valeurs normales de l'albumine sont contenues entre 3.5 et 4.5 g/dl. On considère qu'un patient est hypoalbuminémique lorsque les valeurs sériques de l'albumine tombent sous le seuil de 3.5 g/dl. Cependant, l'hypoalbuminémie devient cliniquement significative lorsque les valeurs tombent en deçà de 2.5 g/dl (hypoalbuminémie sévère) (Gatta et al., 2012). L'albumine, molécule synthétisée par le foie, est la protéine sérique la plus abondante (Ballmer, 2001). Sa synthèse et son niveau sérique sont fortement liés à l'apport protéino-énergétique (Covinsky et al., 2002, Don and Kaysen, 2004, Gatta et al., 2012). Ainsi, chez la personne saine, une diminution de l'apport en acides aminés entraîne une réduction de la synthèse de l'albumine qui cause une diminution équivalente du taux de catabolisme de l'albumine, du catabolisme protéique total ainsi que des besoins énergétiques. Ces mécanismes permettent la préservation des niveaux sériques d'albumine sauf si l'apport protéino-énergétique insuffisant se maintient ou s'exacerbe (Covinsky et al., 2002, Don and Kaysen, 2004). Bien que sa capacité à identifier les patients malnutris ait peu été étudiée (Dusingize et al., 2012), l'albumine a longtemps été considérée comme un bon marqueur biologique du statut nutritionnel. On considère sa concentration sérique comme une réflexion du statut protéique à long terme (+/- 20 jours) (Shevitz and Knox, 2001, Russell, 2003), bien que peu indicative des changements à court terme dans les apports protéiques (Gibson, 2005).

L'albumine agit aussi en tant que protéine négative de la phase aigüe (*acute phase protein*). La phase aigüe est une réaction systémique réparatrice et anti-inflammatoire non spécifique produite en réponse à toutes atteintes locales ou systémiques telles qu'un trauma, une inflammation ou une infection (Gruys et al., 2005). Sa synthèse est négativement corrélée à la production de cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) et de marqueurs de l'inflammatoire comme la protéine réactive C (Kannangai et al., 2008). Sa concentration sérique diminue donc en présence de processus inflammatoires tels qu'une infection, sepsis, ou autre (Covinsky et al., 2002, Gatta et al., 2012). Les implications de ce double rôle seront discutées entre autres au point 2.4.2. Finalement, des facteurs externes comme le niveau d'hydratation, les troubles rénaux ou hépatiques, et la prise de stéroïdes peuvent aussi modifier la concentration d'albumine (Russell, 2003, Gatta et al., 2012).

L'abondante concentration de l'albumine dans le sérum en fait, de plus, un déterminant important de la pharmacocinétique et la biodisponibilité de plusieurs produits pharmaceutiques. L'albumine s'attache aux molécules organiques de façon non spécifique affectant ainsi leur biodisponibilité au site d'action et donc, leur efficacité biologique (Nicholson et al., 2000, Bocedi et al.,

2004, Gatta et al., 2012). Seule la proportion du médicament non associée à l'albumine a la capacité de pénétrer la membrane cellulaire soit pour l'élimination ou pour l'action. Lorsqu'en concentration élevée, l'albumine a donc le potentiel de diminuer significativement la concentration d'une molécule pharmaceutique à un niveau sous-optimal (Schon et al., 2003). Au contraire, une diminution des concentrations sériques mènera à une augmentation considérable de la fraction libre, particulièrement pour les molécules fortement liées aux protéines (Hughes, 1998) ou en présence de polypharmacie (Bakken et al., 2002). Il a d'ailleurs été observé que chez les patients médicamenteux présentant des concentrations plasmatiques d'albumine basses (hypoalbuminemia), la demi-vie du médicament était augmentée, la concentration maximale initiale était réduite (Keller et al., 1984) et le nombre de complications était plus élevé comparé aux individus avec des niveaux sériques normaux (Etzel et al., 1992).

2.1.4. Défis de l'évaluation nutritionnelle

Les méthodes utilisées lors de l'évaluation nutritionnelle ont, comme toutes autres mesures, leurs limites. Bien qu'ils existent des méthodes dites de référence, elles ne sont pas toujours disponibles ou utilisables lors d'études à grande échelle ou de terrain. Dans ces contextes, nous devons nous tourner vers des techniques de mesure utiles, mais parfois moins valides ou plus susceptibles d'entraîner une perte de fiabilité. C'est le cas entre autres des mesures anthropométriques dont l'utilisation a souvent été remise en cause pour les raisons citées ici-bas. De même, plusieurs questionnements ont été soulevés quant à la validité des méthodes traditionnelles d'évaluation nutritionnelle en présence de maladies chroniques ou inflammatoires.

Finalement, les défis des mesures nutritionnelles ne sont pas les mêmes lorsqu'on tente de mesurer la taille absolue des compartiments corporels et lorsque l'on souhaite mesurer les changements temporels de la composition corporelle (Jebb et al., 1993). En effet, la théorie par compartiment de la composition corporelle peut être plus appropriée dans un contexte de mesure du changement entre des mesures répétées que lors d'une évaluation transversale, car les mesures répétées sont moins sujettes aux erreurs de mesure surtout lorsqu'elles sont relevées par un même observateur avec les mêmes appareils (Jebb et al., 1993)

2.1.4.1. Fiabilité des mesures anthropométriques

L'anthropométrie est une façon simple, rapide et peu coûteuse d'évaluer l'état nutritionnel. Ainsi, son apparente simplicité l'a rendue populaire malgré elle (Norgan, 2005). En revanche, ces mesures ont souvent été qualifiées d'imprécises et de non fiables, car susceptibles aux variations inter- et intra-observateurs. Leur utilisation nécessite une excellente manipulation des outils de mesure par un personnel qualifié et bien entraîné (Van den Broeck et al., 2007). De même, le choix et la calibration des instruments sont centraux à la capacité de reproduction des résultats. De plus, selon le contexte et la question de recherche, une sélection judicieuse des mesures anthropométriques permettra d'éviter des troubles d'interprétation par manque de fiabilité. En effet, la vulnérabilité des mesures anthropométriques à une fiabilité sous optimale dépend, entre autres, du type de mesure utilisé. Le poids et la taille sont les mesures les moins affectées par les variations intra- et inter-enquêteur, tandis que les plis cutanés peuvent s'avérer très problématiques (Ulijaszek and Kerr, 1999). La mesure des plis cutanés requiert une attention soutenue en ce qui a trait à la standardisation des méthodes en plus d'un entraînement significatif des observateurs et un adipomètre de bonne qualité afin de pouvoir s'assurer de la fiabilité des mesures. Les composantes de la fiabilité des mesures anthropométriques et son évaluation sont discutées plus en détail aux sections 3.2.1. et 4.2.6.1.

2.1.4.2. Validité des mesures

Tel d'indiqué à la figure 1, la sous-nutrition et l'inflammation sont toutes deux affectées par la présence de la maladie. En présence de maladie chronique ou infectieuse, il peut donc s'avérer difficile d'évaluer avec certitude la sous-nutrition et la malnutrition indépendamment du processus pathologique. En effet, dans ce contexte, des altérations physiologiques s'effectuent. Celles-ci pourraient modifier les préceptes qui sous-tendent l'évaluation nutritionnelle chez la personne saine. Ces processus pourraient invalider les mesures nutritionnelles. Par exemple, en présence de déshydratation, d'œdème ou de redistribution des gras - comme la lipodystrophie parfois observée chez les séropositifs - la validité des mesures anthropométriques et leurs interprétations peuvent être considérablement limitée (Earthman, 2004). D'autres techniques plus avancées et peut-être plus valides existent pour évaluer l'état nutritionnel des patients, comme la bioimpédance (BIA - *Bioelectrical Impedance Analysis*), qui est utilisée comme mesure indirecte de la masse cellulaire active (Pencharz and Azcue, 1996), mais elles ne seront pas décrites ici puisque non utilisées dans le cadre de mes recherches.

Malgré ces désavantages, certaines évidences suggèrent que dans le contexte du VIH, les mesures anthropométriques ont quand même leur utilité. En effet, quelques études ayant comparé des mesures anthropométriques à différentes mesures de référence ('gold standard') ou globales (comme le SGA) ont démontré que l'anthropométrie était une méthode valide pour évaluer les changements prospectifs de la composition corporelle (Paton et al., 1997, Niyongabo et al., 1999, Ludy et al., 2005). De plus, dans Tang et al. (2002), les auteurs ont remarqué que la perte de poids prédit aussi bien la mortalité que les mesures de la MM et l'estimation du MCA par bioimpédance (Tang et al., 2002). Ces résultats ne sont toutefois pas partagés par tous; le contraire a aussi été observé dans des études comparant les données obtenues à l'aide du pli cutané à celles utilisant le DEXA (étalon d'or) (Batterham et al., 1999).

2.2 Malnutrition et immunité

La relation entre la malnutrition et l'immunité est connue depuis longtemps. Jusqu'à l'avènement de la pandémie du VIH, la malnutrition était considérée comme la principale cause de déficience immunitaire à l'échelle planétaire (Cunningham-Rundles et al., 2011). La malnutrition et l'immunité interagissent de façon bidirectionnelle. Dans un premier temps, des apports alimentaires inadéquats affaiblissent les défenses, limitant ainsi la capacité de l'organisme à établir une réponse immunitaire adéquate (voir la section 2.2.1). Ceci engendre une vulnérabilité accrue aux infections virales, bactériennes et parasitaires (Calder, 2013). Inversement, un processus infectieux engendre un état inflammatoire réactionnel qui peut en soi entraîner ou exacerber un état de malnutrition. Les effets des infections sur l'état nutritionnel sont discutés plus en détail dans la section sur le VIH et la malnutrition. Pour les besoins de cette thèse, nous centrerons la revue de la littérature sur l'interaction entre les carences nutritionnelles et l'immunité cellulaire (figures 3 et 4).

2.2.1. Pathogenèse

La sous-nutrition protéino-énergétique affecte toutes les formes d'immunité, mais plus certainement l'immunité cellulaire et l'immunité innée que la réponse humorale (Woodward, 1998, Cunningham-Rundles et al., 2005, Calder, 2013)(figure 3). En présence d'un pathogène, le système immunitaire augmente son activité. La réplication cellulaire qui s'en suit nécessite une grande quantité de substrats et de nutriments par exemple, l'arginine qui joue un rôle dans la réplication de l'ADN et donc dans la capacité du système immunitaire à répondre de façon optimale à une insulte (Duggal et

al., 2012, Calder, 2013). Bien que l'organisme puisse générer lui-même certains substrats nécessaires au maintien et à la fonction du système immunitaire, certains autres sont obligatoirement d'origine extrinsèque comme les acides aminés et gras essentiels (Calder, 2013). L'apport protéique est aussi central à la synthèse des médiateurs tels que les cytokines protéines d'adhésion, immunoglobulines, complément, et protéines de la phase aigüe (Galhardo et al., 2001). Un déclin dans la production de ces molécules entrainera une diminution des mécanismes de signalisation et la dérégulation de la réponse immunitaire (Hughes and Kelly, 2006, Honda et al., 2011). Une carence protéino-énergétique peut aussi entrainer une atrophie du thymus et des tissus lymphoïdes nécessaires pour la maturation des lymphocytes contribuant ainsi à la lymphopénie. Certaines carences en acides aminés spécifiques ont récemment été associées à l'écologie et l'inflammation du tractus intestinal (Hashimoto et al., 2012). En effet, comme observé dans Hashimoto et al. 2012, le tryptophane semble agir comme régulateurs du microbiota et conséquemment de la vulnérabilité à l'inflammation. De même, des conséquences de la MPE, comme l'atrophie du tissu lymphoïde associé au tractus intestinal et la dégradation des muqueuses, entraînent aussi un dérèglement de l'écologie intestinale. En combinaison avec certaines carences, ceci a pour effet de permettre une translocation accrue de produits bactériens intestinaux dans la circulation sanguine, contribuant ainsi à une activation des processus inflammatoires, un affaiblissement de l'immunité épithélial, une altération composition de la flore intestinale et une augmentation des risques de troubles gastro-intestinaux, comme des diarrhées, qui peuvent exacerber l'état de malnutrition (Cunningham-Rundles et al., 2011, Hashimoto et al., 2012, Brestoff and Artis, 2013). Finalement, de nouvelles données suggèrent que le mécanisme des macrophages et monocytes, cellules impliquées dans l'immunité, est modifié en présence de MPE. En effet, ces cellules sécrèteraient plus d'arginase, une substance entraînant l'immunosuppression, lorsqu'exposées à une carence protéino-énergétique (Corware et al., 2014).

Un apport restreint en lipide aura aussi des effets pervers sur l'immunité. Dans un premier temps, la réduction de la MG et du nombre d'adipocytes entrainera, en parallèle, une diminution de la sécrétion d'adipokines et de leptine (Cunningham-Rundles et al., 2005). Ces hormones produites par les adipocytes jouent un rôle dans le contrôle de la réponse immunitaire et inflammatoire. Une réduction de la sécrétion de leptine a été associée à l'augmentation de la concentration des glucocorticoïdes circulants (Faggioni et al., 2001, Savino, 2002, Cunningham-Rundles et al., 2005). Ces stéroïdes entraînent l'apoptose des thymocytes et l'atrophie du thymus (Savino, 2002). L'apport en lipide affecte aussi la production de certains médiateurs immunitaires tels que les prostaglandines et

les leucotriènes, de même que la différenciation cellulaire, car les lipides sont les premiers constituants de la membrane cellulaire.

Les carences en micronutriments affectent différemment les fonctions immunitaires (figure 4). En voici quelques exemples :

- Les métaux, tels que le cuivre, le zinc, le magnésium et le fer, sont nécessaires aux différents mécanismes qui sont impliqués dans la réplication du matériel génétique. Le zinc, particulièrement, est essentiel à la réplication de l'ADN et à la différenciation cellulaire. Il joue un rôle actif au niveau de la moelle osseuse où il participe à la prolifération et différenciation des précurseurs des cellules du système immunitaire. Des carences en métaux affectent aussi les processus anti-oxydatifs puisque la majorité des enzymes antioxydantes contiennent un ion métallique sur leur site actif (Calder 2013).
- La vitamine A et son métabolite actif, l'acide rétinoïque, jouent de multiples rôles dans la protection immunitaire. Dans un premier temps, la vitamine A est nécessaire à l'intégrité des muqueuses et à la sécrétion de mucus protecteur. On observe une translocation bactérienne secondaire à l'atteinte de l'épithélium intestinal ainsi qu'une augmentation de l'inflammation chez les rats carencés en vitamine A (Kozakova et al., 2003). De plus la vitamine A, de même que la vitamine D, contrôle l'expression génique ainsi que la réplication et maturation cellulaire des lymphocytes T. particulièrement, la vitamine A semble jouer un rôle important dans la différenciation des cellules T régulatrices tout en supprimant les Th17 (Takaki et al., 2008) ce qui contribue à la lymphopénie observée chez les patients carencés. Finalement, la vitamine A contrôle la maturation des neutrophiles, l'activité des cellules *Natural Killer* ainsi que l'activité phagocytaire des macrophages et neutrophiles, ce qui diminue la possibilité de présentation antigénique et activation des lymphocytes T (Calder, 2013).
- Chez les individus sains, la production d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres, sous-produits de l'oxydation des lipides) est contrebalancée par les défenses antioxydantes. Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre les niveaux de molécules

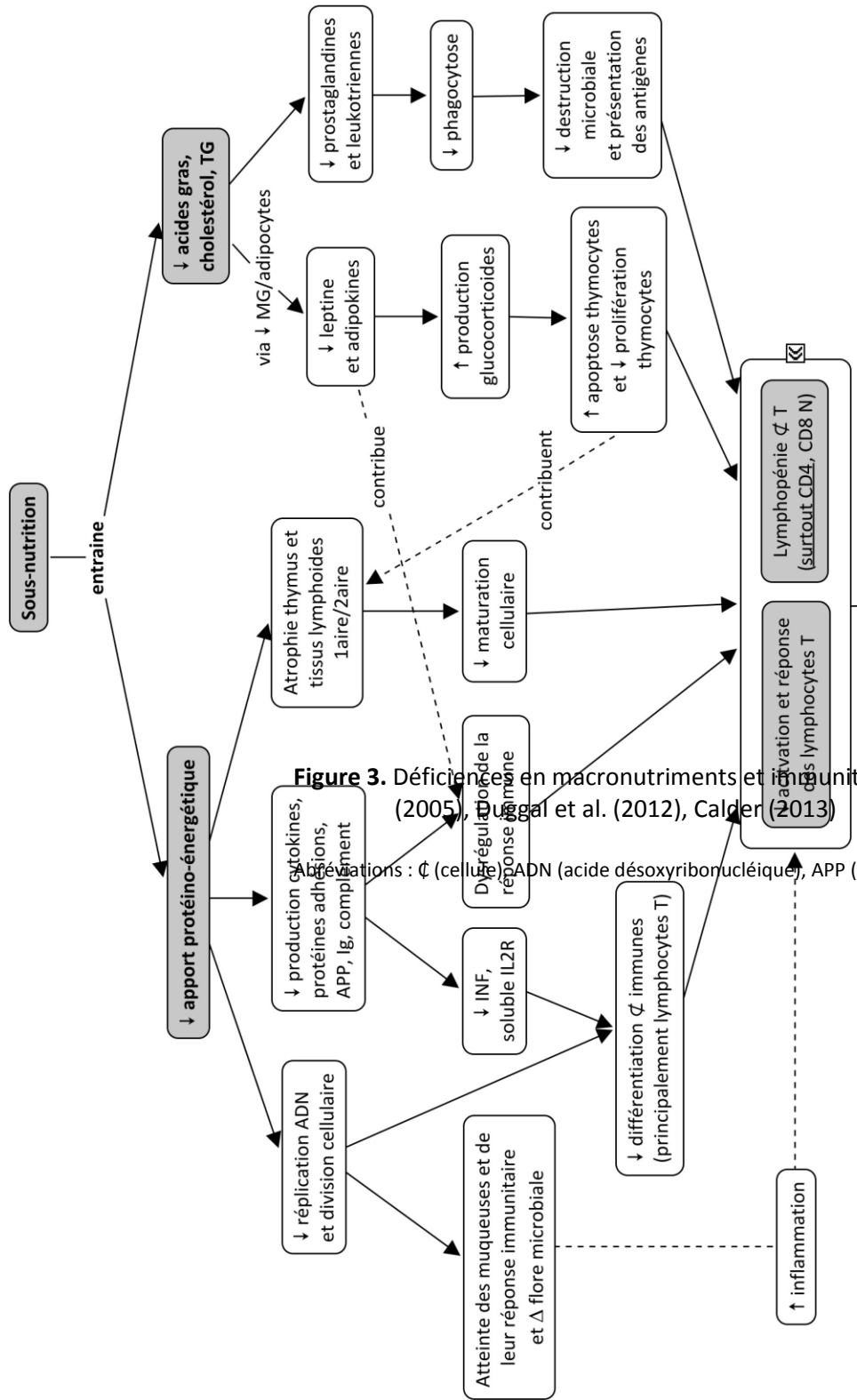


Figure 3. Déficience en macronutriments et immunité cellulaire (sources : Savino et al. (2005), Duggal et al. (2012), Calder (2013))

Abbreviations : ζ (cellule T CD4), ADN (acide désoxyribonucléique), APP (acute phase proteins), INF (interferon)

pro-oxydantes et antioxydants (Jones and Kubow, 1999). Dans ce contexte, on observe une augmentation de lésions cellulaires, protéiques et enzymatiques (Schwarz, 1996). Lors d'une infection, et particulièrement au cours de la phase aigüe, la libération de cytokines pro-oxydantes mène à une utilisation accrue des vitamines antioxydantes telles que les vitamines E, C et bêta carotène, ainsi qu'à la séquestration de plusieurs minéraux tels que le fer, zinc, sélénium et cuivre, qui sont nécessaires à la formation de complexes antioxydants (Friis and Michaelsen, 1998). Cette production de cytokines serait en lien avec la perte tissulaire observée dans la cachexie (Kotler, 2000).

Seules ou combinées, ces déficiences ont le potentiel d'affecter négativement et de façon substantielle la réponse immunitaire cellulaire, limitant ainsi la capacité de l'organisme à répondre adéquatement aux infections virales. De plus, plusieurs déficiences nutritionnelles contribuent à un cercle vicieux en causant elles-mêmes des troubles nutritionnels comme des diarrhées et la perte associée de nutriments (Duggan et al., 2002).

2.2.2. Inflammation et malnutrition

Tout processus inflammatoire, qu'il soit induit par une infection ou par la malnutrition, affecte l'utilisation des macro- et micronutriments et la composition corporelle. En présence d'inflammation, la production de cytokines augmente ce qui entraîne une élévation de la demande énergétique au repos qui, si non compensée adéquatement, cause une cachexie ou malnutrition induite par les cytokines (Roubenoff et al., 1997, Roubenoff et al., 2002). La cachexie se caractérise la réponse en phase aigüe (Kotler, 2000, Gruys et al., 2005), l'anorexie, l'anémie des maladies inflammatoires, la lipolyse et la nullification des processus d'adaptation au jeûne (Gorbach et al., 1993, Hoffer, 1999). Cet état catabolique entraîne une perte immédiate et importante de la masse musculaire et donc une baisse du poids (Lowry and Perez, 2006). Les conséquences de l'infection sur le statut nutritionnel sont discutées plus en détail dans la section 2.4 sur l'infection du VIH et l'immunité.

2.3. VIH et malnutrition/état nutritionnel

Originellement connu comme le '*slim disease*', il ne fait aucun doute que l'altération de l'état nutritionnel est partie prenante de l'infection au VIH. Avant l'avènement des ARV, le VIH était reconnu pour entraîner une importante perte de poids et de la malnutrition (Salomon et al., 2002). Le

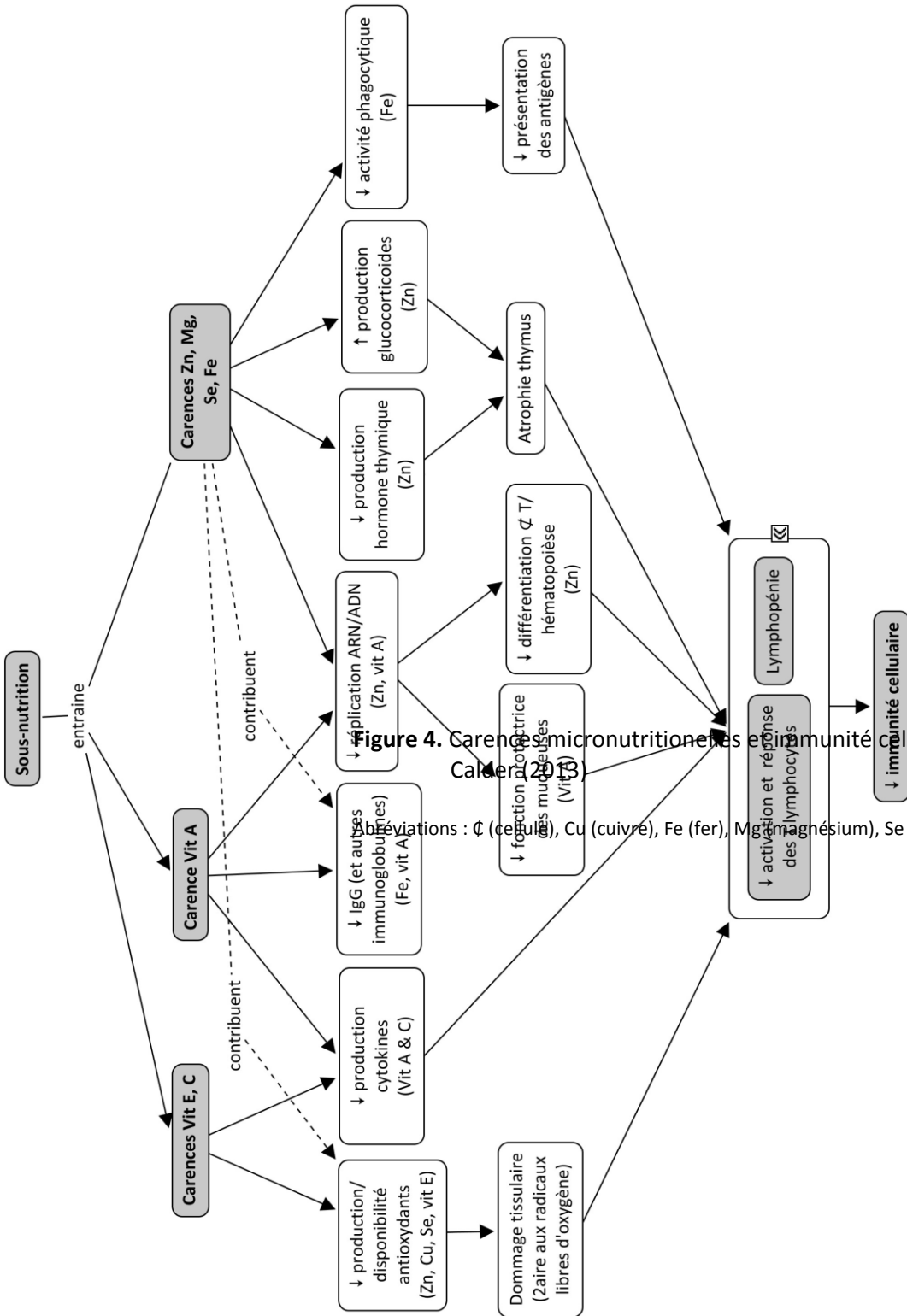
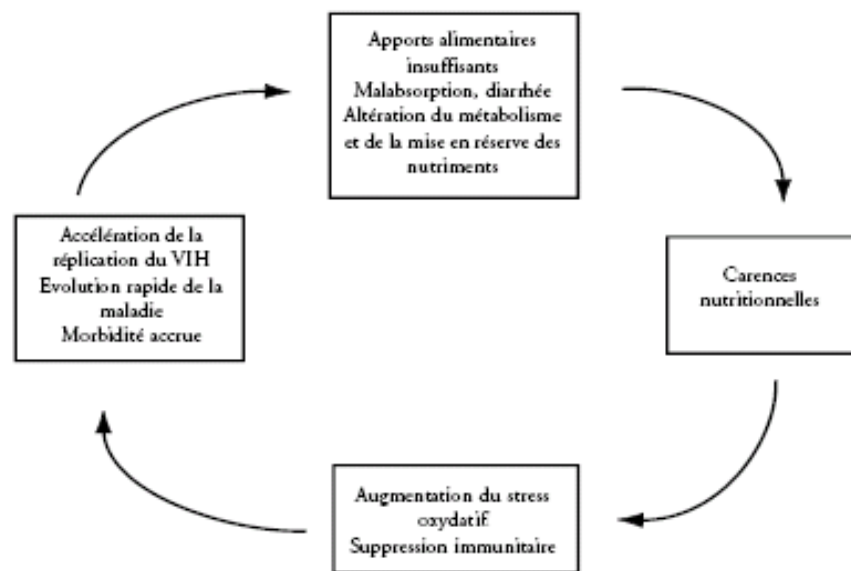


Figure 4. Carences micronutritionnelles et immunité cellulaire (sources : Cunningham-Rundles et al., 2001)

Abbreviations : C (cellule), Cu (cuivre), Fe (fer), Mg (magnésium), Se (sélénium), Zn (zinc)

VIH et la malnutrition forment un cycle vicieux qui contribue à la détérioration de l'état de santé du patient (Figure 5)(Semba and Tang, 1999). La malnutrition primaire provoque des changements dans la fonction immunitaire, augmentant le risque d'acquisition de la maladie et exacerbant les effets du virus sur le système immunitaire (Calder, 2013). Le VIH, quant à lui, entraîne une malnutrition secondaire qui résulte de la sous-nutrition et de l'inflammation causées par la maladie. Cette malnutrition secondaire modifie la composition corporelle en entraînant la perte de poids et la désintégration des tissus corporels (Kotler, 2000, Mangili et al., 2006) et génère, de plus, de nombreuses carences micronutritionnelles (Semba and Tang, 1999; Pivow et Preble, 2001). Des déficiences en vitamines et minéraux comme en vitamines A (Phuapradit et al., 1996), C (Allard et al., 1998) et B12 (Remacha et al., 1993), en sélénium (Dworkin, 1994) et en zinc (Baum et al., 1997) ont été fréquemment observées chez différentes populations de personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Conjointement, ces processus sont donc une cause indépendante d'immunosuppression chez les PVVIH et facilitent le développement d'infections opportunistes (IO) (Kotler et al., 1989), tout particulièrement de la tuberculose (Venkatesh et al., 2005). Les carences nutritionnelles ont des impacts sur l'expression et la reproduction virale; elles contribuent aussi à la progression de la maladie et diminuent les chances de survie (Wheeler et al., 1998, Semba and Tang, 1999, Castetbon et al., 2001, van der Sande et al., 2004). Finalement, la maladie a le potentiel d'exacerber une malnutrition primaire préexistante (Scrimshaw and SanGiovanni, 1997).



Source : Semba et Tang (1999)

Figure 5. Le cycle vicieux : malnutrition et pathogène du VIH

2.3.1. Mécanismes

Le VIH contribue à la malnutrition protéino-énergétique via de multiples processus sociodémographiques et pathophysiologiques qui agissent de façon parallèle ou conjointe (de Pee and Semba, 2010)(figure 6).

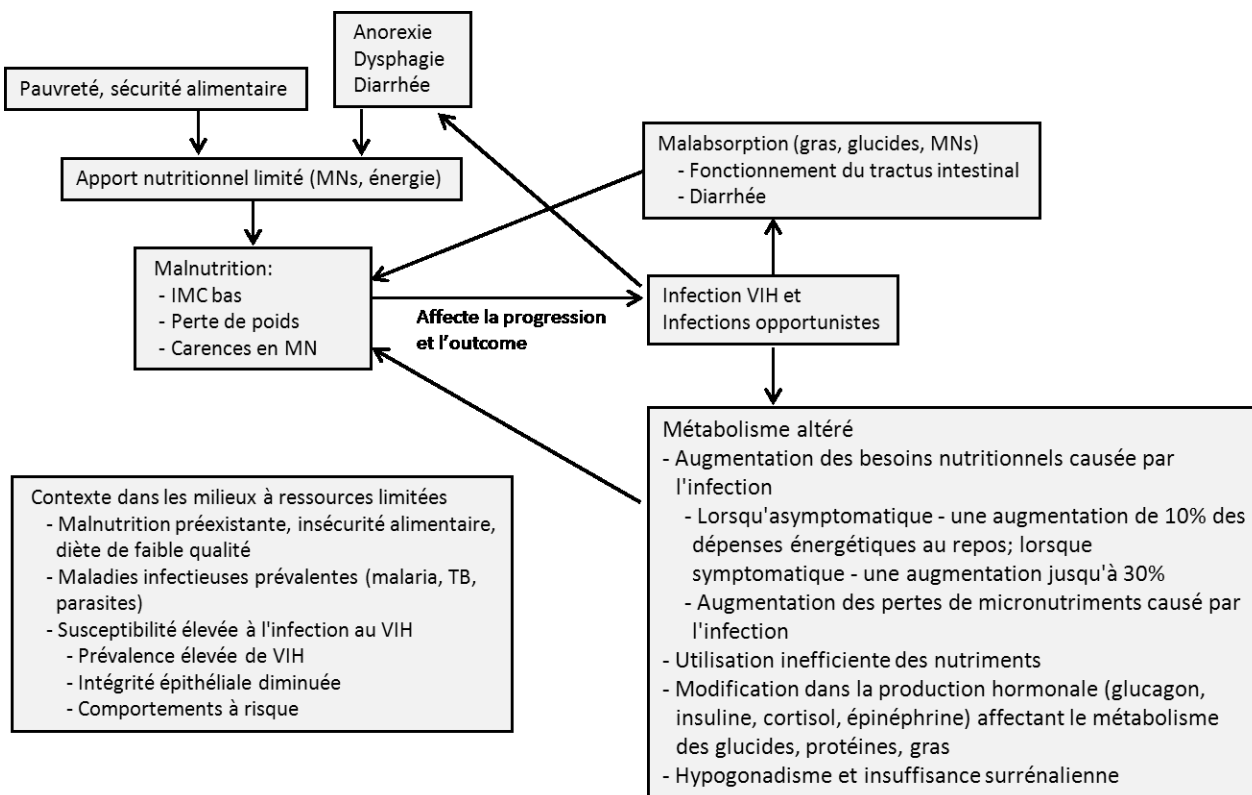


Figure 6. Impact du VIH sur la malnutrition (source : De Pee & Semba (2010))

2.3.1.1. Insécurité alimentaire

L'insécurité alimentaire est définie comme un accès limité ou incertain à des denrées nutritionnelles en quantité et/ou qualité insuffisantes pour ses besoins, ou l'incapacité d'obtenir des aliments sains de façon socialement acceptable (Radimer et al., 1992). Les mesures de l'insécurité sont multiples - chacune capte et néglige différentes facettes de l'insécurité (Barrett, 2010). Les échelles qui mesurent l'utilisation et l'accès à l'alimentation au niveau individuel ou familial peuvent être plus facilement associées aux caractéristiques de l'individu (ex. IMC, faim, etc.) (Barrett, 2010, Frega et al., 2010). Parmi ces outils, un des plus utilisés est certainement le *Household Food Insecurity Access Scale* (HFIAS) – une échelle subjective qui semble bien performer dans les PBMR (Headey and Ecker, 2012). L'insécurité alimentaire est fréquente dans les PBMR due à la pauvreté qui y existait déjà avant l'arrivée

de l'épidémie; toile de fond sur laquelle s'est superposée la maladie. Sa prévalence est élevée bien que très variable selon les milieux, le genre et l'outil de mesure. Le tableau 1 présente sommairement des mesures de fréquence de l'insécurité alimentaire chez les PVVIH rapportées dans la littérature et observées dans différentes populations d'individus séropositifs.

Chez les individus séropositifs, plusieurs facteurs de risque associés à la maladie viennent exacerber le risque d'insécurité alimentaire. Suite à l'acquisition de la maladie, les symptômes, la fatigue, la dépression ou la stigmatisation peuvent entraîner une incapacité à participer à des activités lucratives entraînant ainsi une perte de revenu ou d'emploi (Lwanga and Piwoz, 2002, Bachmann and Booyesen, 2003, Russell, 2004, Bachmann and Booyesen, 2006, Hosegood et al., 2007). Ainsi, la consommation alimentaire du ménage diminue considérablement dans les familles touchées par le SIDA, en partie à cause des frais médicaux imputables à la maladie (Lwanga and Piwoz, 2002). L'infection peut interférer avec les activités normales d'alimentation comme l'achat et la préparation des aliments (Luder et al., 1995, Oguntibeju et al., 2007). Les femmes sont particulièrement touchées par l'insécurité alimentaire (Weiser et al., 2012) qui trop souvent les oblige à vendre des faveurs sexuelles ou à s'engager dans des relations sexuelles à risque pour pouvoir s'alimenter ou alimenter leur famille (Dunkle et al., 2004, Oyefara, 2007, Weiser et al., 2007). L'insécurité alimentaire est donc aussi un facteur de risque pour l'acquisition et la transmission du VIH.

De plus, l'insécurité alimentaire contribue directement à l'installation et au maintien d'un état de sous-nutrition, perpétuant ainsi le cycle vicieux entre le VIH et la malnutrition. En ce sens, plusieurs auteurs ont observé des associations entre des mesures de l'insécurité alimentaire et de la diversité alimentaire avec des marqueurs nutritionnels tels que l'IMC (Hadgu et al., 2013, Kadiyala and Rawat, 2013), la CBMH (Kadiyala and Rawat, 2013), ainsi que des associations avec des carences en micronutriments (Campa et al., 2005, Weiser et al., 2012). Les conséquences de l'insécurité alimentaire chez les PVVIH traités seront discutées plus en détail à la section 2.5.2.1..

Tableau 1. Prévalence d'insécurité alimentaire chez les PVVIH des PBMR

Auteurs	Pays	Population	Outil de mesure	Prévalence
Gewa et al. (2012)	Kenya (rural)	86 femmes VIH+ et 240 mères VIH-	HFIAS*	96 % (insécurité alimentaire modérée à sévère)
Tiyou et al. (2012)	Éthiopie	319 PVVIH traités	Amalgame et adaptation de différentes échelles	63 %

Tsai et al. (2011)	Uganda (rural)	324 femmes initiant le TARVHA	HFIAS	42 % (insécurité alimentaire sévère)
Webb-Girard et al. (2012)	Kenya	148 femmes HIV+ et de statut inconnu, bas niveau socio-économique	HIFAS	77 % (insécurité alimentaire modérée à sévère)
Weiser et al. (2013b)	Uganda	438 PVVIH initiant le TARVHA	HFIA	78.5 %

* HFIAS: Household Food Insecurity Access Scale

2.3.1.2. Effets gastro intestinaux

Les plaintes au niveau du système gastro-intestinal (GI) sont très fréquentes chez les patients infectés. Par exemple, dans *Nutrition for Health Living Cohort* (NHLC), une cohorte américaine de 671 patients VIH+ libres de diarrhée au moment de leur recrutement entre 1995 et 1999, près de 88 % des patients rapportaient au moins un symptôme GI alors que 39 % affirmaient avoir vécu un épisode de diarrhée dans le mois précédent (Knox et al., 2000). Dans les PBMR, la fréquence des troubles GI est d'autant plus fréquente due à la forte prévalence de pathogènes entériques (Cello and Day, 2009).

L'infection au VIH affecte le passage du bolus alimentaire dans le tractus GI via différents mécanismes. Premièrement, l'état infectieux entraîne une perte d'appétit et/ou anorexie via la production de cytokines et leurs effets sur le système nerveux central diminuant ainsi les apports. Il semble que la diminution des apports via ces mécanismes soit la cause principale de perte de poids chez les PVVIH (Macallan et al., 1995, Powanda and Beisel, 2003, Koethe and Heimburger, 2010).

Deuxièmement, le VIH, ou les IO lui étant associés, entraînent des difficultés mécaniques empêchant l'individu de mastiquer ou avaler. Ces difficultés sont souvent le résultat de maladies de la cavité buccale, œsophage ou pharynx telles que les ulcères d'origines virales, mycobactériennes ou néoplasiques, ou les œsophagites causées par le *Candida Albicans* (Castetbon et al., 1997, Semba and Tang, 1999, Al Anazi, 2009). La dysgeusie, douleur ou dysphagie résultantes limitent la capacité à ingérer.

Troisièmement, la malabsorption des gras, vitamines, et glucides due à l'inflammation des muqueuses, commun à tous les stades de la maladie, contribue aux déficiences alimentaires (Semba and Tang, 1999). Des résultats anormaux au test d'absorption du D-xylose – épreuve qui permet de dépister les états de malabsorption GI - ont été observés chez 48 % des patients du NHLC (Knox et al.,

2000). Des résultats similaires ont été observés ailleurs et ces troubles ont été associés avec une diminution de l'IMC et une perte de poids dans plusieurs études (Smith et al., 1988, Ehrenpreis et al., 1992, Keating et al., 1995, Chintu et al., 1998, Jimenez-Exposito et al., 1998). La diarrhée - la plainte la plus fréquente formulée par les PVVIH - contribue grandement aux troubles de malabsorption et à la perte de nutriments (Crum-Cianflone, 2010). Aux É.U., près de 50 % des patients VIH+ rapportent souffrir de diarrhée; ce chiffre augmente considérablement dans les PBMR (Cello and Day, 2009). Dans ces milieux, il existe tout un spectre d'entéropathies environnementales associées à des conditions de vie non hygiéniques auxquelles se sont superposés les troubles diarrhéiques du VIH (Prendergast and Kelly, 2012). Plusieurs étiologies ont été mises de l'avant pour expliquer ces derniers incluant, l'entéropathie idiopathique du SIDA, les néoplasmes, tels que le sarcome de Kaposi, et les troubles pancréatiques secondaires à l'infection (Rossit et al., 2009). La vulnérabilité accrue aux IO, comme les infections à entéropathogènes tels que le *Clostridium Difficile*, la salmonelle, les parasitoses et mycoses, est aussi une cause fréquente de diarrhées (Krones and Hogenauer, 2012). Indépendamment de leur pathogénèse, les diarrhées entéropathiques et l'infection elle-même sont des causes de malabsorption chez les séropositifs (Jimenez-Exposito et al., 1998, Kelly et al., 2004). L'étiologie sous-jacente impliquerait la détérioration des muqueuses et la modification de l'architecture intestinale secondaire à l'infection du VIH et aux entéropathies (Kelly et al., 2004, Prendergast and Kelly, 2012). La déplétion accélérée des CD4 résidant dans la muqueuse intestinale survient très tôt suite à l'acquisition du VIH. La réponse inflammatoire soutenue et la production massive de cytokines en réponse à l'infection portent atteinte à l'intégrité de ces muqueuses (Kotler, 2005, Lackner et al., 2009). Ces processus ont pour effet de modifier les structures histologiques et les fonctions cellulaires ce qui réduit les fonctions d'absorption de ces tissus (Smith et al., 1988, Bakari et al., 2004, Lackner et al., 2009). De plus, la désintégration de la muqueuse intestinale augmente sa perméabilité et permet ainsi une translocation de produits bactériens dans la circulation sanguine. Ce phénomène est au coeur de l'activité inflammatoire et de l'activation immune soutenues observées chez les PVVIH (Cunningham-Rundles et al., 2011, Ipp et al., 2014).

2.3.1.3. Augmentation du métabolisme basal

Finalement, des altérations des fonctions métaboliques et d'entreposage contribuent aussi à modifier l'équilibre nutritionnel. Après de longues tergiversations sur le sujet, il semble que les auteurs s'entendent maintenant pour dire que la dépense énergétique au repos (DER) - indiquant la quantité

d'énergie consommée au quotidien par les activités métaboliques nécessaires au maintien de l'homéostasie en période d'inactivité - est plus élevée chez les patients VIH+, et ce, à tous les stades de la maladie (Chang et al., 2007), mais particulièrement chez les PVVIH non traités (Mittelsteadt et al., 2013). Différentes études provenant des PHR ont démontré que la DER par kg de MNG est 9-10% plus élevée chez un patient séropositif asymptomatique comparée à celle d'un individu séronégatif d'IMC normal (Batterham, 2005, Chang et al., 2007). Il est important de noter que cette disparité semble se maintenir malgré le traitement ARV (Carbonnel et al., 1998, Shevitz et al., 1999, Chang et al., 2007). De même, cette différence augmente en présence d'un stade SIDA ou d'un processus infectieux (Grinfeld et al., 1992, Melchior et al., 1993, Garcia-Lorda et al., 2000). Nous n'avons pu trouver d'études récentes provenant des PBMR sur le sujet, mais on peut spéculer que la DER sera plus élevée chez plusieurs patients PVVIH dans ces contextes à cause de la coexistence fréquente de plusieurs pathologies infectieuses chez un même patient (ex. IO, malaria, tuberculose, parasitose).

L'étiologie exacte de l'augmentation de la DER chez les patients VIH+ reste nébuleuse. Par contre, le rôle de l'inflammation n'est pas à négliger (Chang et al., 2007). Différentes cytokines - telles que IL-6 et la PCR - ont toutes les deux été associées à la DER en présence d'une IO ou du stade SIDA (Garcia-Lorda et al., 2000). Différents dérèglements hormonaux impliquant entre autres la testostérone, les adipokines et la leptine ont été mis en cause (Grinspoon et al., 1998, Roubenoff et al., 2002, Chang et al., 2007). Par exemple, une diminution de la leptine - comme celle observée en présence de MPE - a été négativement associée à la DER (Grinspoon et al., 1998). Finalement, l'augmentation du métabolisme basal a des effets directs sur la composition corporelle chez les PVVIH. Une DER augmentée a été corrélée à la perte de poids et à la perte de MM (Roubenoff et al., 2002, Mwamburi et al., 2005, Chang et al., 2007). Par contre, toutes ces données émanent d'études provenant des PHR où l'obésité est plus fréquente et la sous-nutrition grandement moins problématique que dans les populations des PBMR. Aucune donnée provenant de pays à ressources limitées n'a pu être répertoriée.

2.3.2. Interaction entre l'infection du VIH et l'état nutritionnel

2.3.2.1. Changement composition corporelle

La perte de poids et le 'wasting' font partie des signes et symptômes les plus fréquents chez les PVVIH de l'ère pré-ARV (Mangili et al., 2006). Une charge virale (CV) élevée - signe d'une reproduction active du virus - et la production massive de cytokines causées par l'infection entraînent une

augmentation des besoins énergétiques et une perte accélérée de poids, et ce, malgré un apport énergétique et calorique suffisant (Macallan et al., 1995, Semba and Tang, 1999, Earthman, 2004, Mangili et al., 2006). Dans les contextes où la malnutrition primaire est prévalente, l'infection au VIH en elle-même semble être une cause incertaine de surplus de sous-nutrition (Haissman et al., 2009, Tang et al., 2011, Dusingize et al., 2012, Malaza et al., 2012, Munyazesa et al., 2012, Wrottesley et al., 2013). Cependant, les données révèlent que les patients avec une infection sévère - c'est-à-dire avec des niveaux de CD4 < 200 – ont un IMC/poids beaucoup plus bas que les individus séronégatifs ou même ceux VIH+ à un stade plus précoce de la maladie (Haissman et al., 2009, Wrottesley et al., 2013).

Il n'existe pas de consensus concernant le profil des changements corporels suivant l'acquisition du virus. Dans les premières années de l'épidémie, il a été suggéré que la perte de poids excessive chez les PVVIH des PHR résultait principalement d'une diminution de la MM et MCA, avec une préservation relative de la MG, signes d'un cachexie (Kotler et al., 1985, Ott et al., 1993). Vers la fin des années 90, il a plutôt été proposé que chez les PVVIH la perte de poids découlait d'une diminution tant de la MM que de la MG; un profil suggestif de malnutrition plutôt que de cachexie (Schwenk et al., 1996, Grinspoon et al., 1997). Des études plus récentes suggèrent maintenant que le profil des changements corporels suite à l'acquisition du virus dépend plutôt de la composition corporelle initiale du patient. Chez les patients obèses ou avec une MG plus importante - comme chez les femmes par exemple -, la perte de poids consisterait principalement en une diminution de la MG ou une perte mixte. Chez les patients maigres ou avec peu d'adiposité, comme c'est le cas chez les hommes ou les patients sous-nourris, cette perte serait principalement attribuable à la diminution de la MM et MCA (Mulligan et al., 1997, Kotler et al., 1999, Forrester et al., 2001, Visnegarwala et al., 2005). Parallèlement, il semblerait qu'aux stades avancés de la maladie, les hommes démontreraient une plus grande perte de capacité physique que les femmes - tel que mesuré par la force préhensile (Olsen et al., 2014). Ceci supporte la notion d'une diminution musculaire plus accentuée chez les hommes (Kotler et al., 1999, Visnegarwala et al., 2005).

Chez ces patients, de petites pertes de poids peuvent avoir de grandes conséquences sur leur santé. En effet, une diminution de moins de 5 % peut être cliniquement significative, car elle est le reflet d'une fonte musculaire importante et une diminution de la masse cellulaire active (Grinspoon and Mulligan, 2003, Wanke, 2004, Madec et al., 2009). En terminant, il faut noter que les femmes – probablement dû à leur composition corporelle différente - perdraient plus de MG que de MM suite à

l'acquisition de la maladie que les hommes, et ce, indépendamment de leur poids initial (Grinspoon et al., 1997).

Tableau 2. Suivi de la prévalence d'un IMC < 18.5 kg/m² à l'initiation du TARVHA dans les populations des PBMR et PHR*

Article	Pays	Population à l'étude	Prévalence
PBMR			
Evans et al. (2012)	Afrique du Sud	8406 PPVIH débutant le TARVHA dans une clinique urbaine	22 %
Hurley et al. (2011)	Afrique du Sud	230 PVVIH débutant le TARVHA dans un hôpital semi-privé, urbain	10 %
Koethe et al. (2010b)	Zambie	27 915 PPVIH débutant le TARVHA, patients actifs et vivants après 6 mois de traitement	33 %
Madec et al. (2007)	Cambodge	1735 PPVIH débutant le TARVHA avec MSF	49 %
Madec et al. (2009)	Kenya	2618 PVVIH débutant le TARVHA avec MSF	39 %
Maman et al. (2012a)	Malawi	573 patients débutant le TARVHA dans un hôpital rural	48%
Sudfeld et al. (2013b)	Tanzanie	2688 PVVIH débutant le TARVHA avec minimalement 2 valeurs de CD4 au cours du suivi	42 %
PHR			
Palermo et al. (2011)	É.U.	808 hommes débutant le TARVHA	3 %
Paton et al. (2006)	Singapour	394 patients initiant le TARVHA avec CD4 ≤ 250 et poids disponible à l'entrée dans la cohorte	30 %
Shikuma et al. (2004)	É.U.	128 patients débutant le TARVHA dans le cadre de différentes études randomisées	3%

*Ce tableau ne rapporte que les études ayant calculé la proportion de patients avec un IMC < 18.5 kg/m². Les études n'ayant pas catégorisé cette valeur ainsi n'ont pu être incluses.

2.3.2.2. Impact sur les marqueurs inflammatoire

1) Anémie

Chez les PVVIH, l'anémie est le type de cytopénie la plus fréquente (De Santis et al., 2011). Sa fréquence varie (1.3-95%) selon l'âge, le sexe, la présence d'une grossesse, la définition de la maladie, l'avancement de la maladie, la présence d'IO, le type de traitement ARV et le contexte (PBMR vs PHR)(Semba and Gray, 2001, Belperio and Rhew, 2004)(tableau 3). Indépendamment du contexte géographique, l'anémie augmente le risque d'IO (Semba et al., 2002, Anastos et al., 2004, Mugisha et al., 2008, Duong et al., 2012, Zhou et al., 2012) et affecte l'histoire de la maladie en accélérant sa progression vers le stade SIDA (Mocroft et al., 1999b, Lundgren et al., 2002, Harris et al., 2008, Mathews et al., 2013) et vers un décès (Anastos et al., 2004, Belperio and Rhew, 2004, Calmy et al., 2006, Stringer et al., 2006, Johannessen et al., 2008). De plus, l'anémie entraîne de la fatigue, une diminution de l'énergie, une atteinte de la qualité de vie ainsi que de la capacité à vaquer à ses occupations (Saag et al., 2004, Semba et al., 2005). Bien que nous n'ayons pu recenser des articles liant directement l'insécurité alimentaire avec l'anémie, une étude de 471 patients VIH+ traités pour la tuberculose en Tanzanie a noté une association légèrement significative entre les frais dépensés quotidiennement pour l'achat de nourriture et un gain en hémoglobine plus faible dans les strates ayant peu d'argent pour l'alimentation (Kawai et al., 2011). Les conséquences de l'anémie chez les PVVIH traités sont discutées plus en détail dans la section 2.6.

Tableau 3. Survol de la prévalence de l'anémie chez les PVVIH non traités dans les PBMR et PHR*

Article	Pays	Population à l'étude	Définition	Prévalence
PBMR				
Adane et al. (2012)	Éthiopie	230 patients sur le point de débiter TARVHA	Hb < 12.5 g/dl	52.6 %
Chauhan et al. (2011)	Inde	122 patients satisfaisant les critères OMS pour débiter TARVHA	Hb < 12 (F) /14 (H) g/dl	97.5 %
Denué et al. (2013)	Nigeria	493 patients naïfs aux ARVs, 70% patients stade SIDA	Hb < 10 g/dl	49,5 %
Duong et al. (2012)	Thaïlande	1572 patients naïfs aux ARVs débutant le TARVHA	Hb < 12 g/dl	56.0 %
Firnhaber et al. (2010)	Brésil, Haïti, Inde, Malawi, Pérou, Afrique du Sud,	1571 patients naïfs aux ARVs débutant le TARVHA	Hb < 10 g/dl	11.9 %

	Thaïlande, Zimbabwe, É.U			
Giganti et al. (2012)	Zambie	40 410 patients naïfs aux ARVs débutant le TARVHA	Hb < 10 g/dl	30.4 %
Li et al. (2012)	Tanzanie	18 965 patients naïfs aux ARVs débutant le TARVHA	Hb < 7 g/dl	5.0 %
Miuro et al. (2010)	Uganda	2892 patients naïfs aux ARVs à différents stades de la maladie	Hb < 11(F)/ 12(H) g/dl	34.0 %
Munyazesa et al. (2012)	Rwanda	710 femmes HIV+ naïfs au ARVs dont la majorité était asymptomatiques	Hb < 12 g/dl	20.5 %
Oliveira Dos Santos and Rampeloti (2013)	Brésil	55 patients hospitalisés, stade SIDA	Hb < 12 (F) /14(H) g/dl	84.0 %
Parinitha and Kulkarni (2012)	Inde	250 patients naïfs aux ARVs avec CD4 disponible	Hb < 12g/dl.	84.0 %
Sudfeld et al. (2013b)	Tanzanie	2145 patients initiant le TARVHA	Hb < 11 g/dl	64.8 %
PHR				
Anastos et al. (2004)	É.U.	873 femmes initiant le TARV après 1995. 44.6% stade SIDA, 36% CD4 ≤ 200	Hb < 10.6 g/dl	11.8 %
Harris et al. (2008)	Europe/É.U.	12100 patients naïfs initiant le TARVHA, provenant de 10 études différentes	Hb < 12 (F) /13(H) g/dl	35.0 %
Mildvan et al. (2007)	É.U.	1721 patients pré-ART à différents stades de la maladie	Hb < 12 (F) /14(H) g/dl	39.7 %
Mocroft et al. (1999a)	Europe	6725 patients sidéens ou non de la cohorte EuroSIDA	Hb < 12 (F) /14(H) g/dl	58.2 %
Moore et al. (1998)	É.U.	2343 patients à différents stades de la maladie	Hb < 9.5 g/dl	21.3 %
Semba et al. (2002)	É.U.	797 femmes HIV+ sans évènement du stade SIDA	Hb < 12 g/dl	28.1 %

Sullivan et al. (1998)	É.U.	31524 PVVIH à différents stades de la maladie	Hb < 12 (F) /14(H) g/dl	Selon stade de la maladie : entre 29.5 et 82.2 %
-------------------------------	------	---	-------------------------	--

* Les patients n'étaient pas tous sur le point de débiter une thérapie ARV

Chez le PVVIH, l'anémie peut avoir de multiples étiologies et se présenter sous différentes formes. Tel que mentionné précédemment, une malnutrition primaire ou secondaire peut entraîner une anémie par carences en fer ou micronutriments, qui affecte la capacité reproductrice de la moelle osseuse et diminue ainsi l'érythropoïèse. Une anémie de type microcytaire (volume globulaire moyen (VGM) < 80) hypochrome suggère principalement une déficience en fer (Semba and Gray, 2001). Un apport insuffisant en vitamine B12 et folates entraînera plutôt une anémie de type macrocytaire (VGM > 100).

Les processus inflammatoires et la production associée de cytokines sont quant à eux impliqués dans l'anémie dite 'des maladies chroniques' normocytaire normochrome (VGM 80-100). L'infection (ou l'inflammation secondaire à une malnutrition) entraîne une sécrétion de TNF et IL-6 qui causent une diminution de l'érythropoïèse ainsi qu'une possible diminution de la sécrétion d'érythropoïétine (Semba and Gray, 2001). Mondialement, plusieurs études rapportent que chez les patients naïfs au traitement, à tous stades de maladie, l'anémie de type normocytaire normochrome est la plus fréquente (entre 40-85% selon des études des PBMR) alors que l'anémie microcytaire affecterait entre 5-25% des patients séropositifs (Erhabor et al., 2005, Nacoulma et al., 2007, Mata-Marin et al., 2010, Parinitha and Kulkarni, 2012).

D'autres étiologies à considérer chez les PVVIH incluent les IO (comme le parvovirus B19, la tuberculose ou le *mycobacterium avium*) et les autres maladies infectieuses fréquentes dans les PBMR, telles que la malaria et les parasitoses, qui peuvent aussi être des causes d'anémie principalement normocytaire (Semba and Gray, 2001). De plus, pour les patients sous ARV, l'utilisation de l'AZT ou de d4T a aussi été identifiée comme cause d'anémie (Levine et al., 2001, Mildvan et al., 2007, Johannessen et al., 2011, Masaisa et al., 2011, Zhou et al., 2012).

2) Albumine

Tout comme l'anémie, la fréquence d'hypoalbuminémie dans les populations séropositives est très variable (Tableau 3). Sa prévalence varie avec la sévérité de la maladie et la présence de malnutrition comme discuté ici-bas. D'autres cofacteurs ont été associés à des niveaux bas d'albumine

chez les PVVIH tels que l'âge (Sudfeld et al., 2013a) et le sexe féminin (Mehta et al., 2006, Shah et al., 2007, Grinsztejn et al., 2011), de même que des indices de faible niveau socioéconomique et d'insécurité alimentaire (Palko, 2012).

Son association avec la progression vers le stade SIDA et la mortalité semble faire l'unanimité dans la littérature et ce, indépendamment des CD4, CV, IMC, et hémoglobine (Melchior et al., 1999, Feldman et al., 2000, Sabin et al., 2002, Feldman et al., 2003, Mehta et al., 2006, Sudfeld et al., 2013a). Pour ces raisons, l'albumine a été suggérée comme marqueur alternatif de la progression de la maladie et la réponse au TARVHA dans les milieux à ressources limités où l'accès à d'autres méthodes de monitoring est restreint (Olawumi and Olatunji, 2006, Kannangai et al., 2008, Sarro et al., 2010). Il semblerait, cependant, que la capacité prédictive de l'albumine soit modifiée par les CD4; l'albumine prédirait mieux la mortalité et/ou la progression chez les patients immunosupprimés (CD4 < 100 ou 200 selon le groupe) comparés aux individus avec des niveaux de CD4 plus élevés (Feldman et al., 2003, Dao et al., 2011).

Tableau 4. Survol de la prévalence de l'hypoalbuminémie chez des PVVIH non-traités dans les PBMR et PHR

Articles	Pays	Population à l'étude	Définition	Prévalence
PBMR				
Chauhan et al. (2011)	Inde	122 patients satisfaisant les critères de l'OMS pour débiter TARVHA	< 3.5 g/dl	29.5 %
Dao et al. (2011)	Zambie, Kenya	661 femmes rencontrant les critères de l'OMS pour débiter TARVHA	< 3.4 g/ dl	39.0 %
Graham et al. (2007)	Kenya	228 femmes suivies jusqu'à séroconversion, sans TARVHA, à différents stades de la maladie	< 3.5 g/ dl	32.1 %
Oliveira Dos Santos and Rampeloti (2013)	Brésil	55 Patients hospitalisés, stade SIDA	< 3.5 g/ dl	65.0 %
Sudfeld et al. (2013a)		Patients satisfaisant aux critères de l'OMS pour débiter TARVHA	< 3.5 g/dl	39.5%
PHR*				
Feldman et al. (2000)	É.U.	2056 femmes à différents stades de la maladie, non traitées, 29 % CD4 < 200	< 3.5 g/dl	6.0 %

Mehta et al. (2006)	É.U.	453 UDI à différents stades de la maladie, sans événements SIDA ou TARVHA à l'inclusion, 24 % femmes	< 3.5 g/dl	12.0 %
Melchior et al. (1999)	France	165 PVVIH à différents stades de la maladie, 56 % au stade III CDC, CD4 moyen = 78	< 3.6 g/dl	39.0 %

* Les patients n'étaient pas tous sur point de débiter un TARVHA dans aucune des 3 études provenant des PHR.

De multiples étiologies peuvent entraîner une baisse des niveaux d'albumine chez les PVVIH. La diminution des apports peut entraîner une réduction de la consommation protéique, nécessaire au maintien de la production d'albumine. Plusieurs auteurs ont d'ailleurs observé une association positive entre l'albumine et d'autres marqueurs de la malnutrition tels que l'hémoglobine (Chauhan et al., 2011), l'IMC et le poids (Feldman et al., 2000, Mehta et al., 2006, Olawumi and Olatunji, 2006, Dusingize et al., 2012, Sudfeld et al., 2013a). Par contre, dans Dusinginze *et al.* (2012), les auteurs ont noté que l'association entre l'albumine et l'IMC était modifiée par le niveau d'immunosuppression. Ces auteurs ont aussi observé des niveaux d'albumine normaux chez des individus séronégatifs avec un IMC bas, mais autrement sain (Dusingize et al., 2012), suggérant plutôt que la baisse d'albumine était secondaire à l'état d'inflammation découlant d'un état de maladie avancé.

Comme mentionnée précédemment, l'albumine est une protéine de la phase aigüe; ses concentrations diminuent avec l'augmentation de la production de cytokines et de PCR observées en présence de l'infection et d'inflammation. D'ailleurs, dans une étude ayant suivi 78 femmes kényanes pré- et post-conversion, Graham et al. (2007) ont observé une augmentation de la fréquence d'hypoalbuminémie de 15.6 à 30.2 % suite à l'acquisition du virus (Graham et al., 2007). Des études transversales comparant des individus séronégatifs à des patients VIH+ à différents stades de la maladie et du traitement ont aussi rapporté un taux d'albumine plus bas chez les patients infectés comparés aux individus sains (Mehta et al., 2006, Chauhan et al., 2011, Dusingize et al., 2012). Alors que plusieurs auteurs clament que l'albumine est principalement un marqueur de l'inflammation chez les PVVHI, des analyses transversales de 78 et 141 patients respectivement ont démontré que l'association entre l'hypoalbuminémie et les CD4 persiste malgré l'ajustement pour des marqueurs de l'inflammation comme la PCR et la ferritine (Graham et al., 2007, Koethe et al., 2011). D'autres causes probables

d'hypoalbuminémie chez les PVVIH incluent l'atteinte hépatique secondaire à une hépatite ou autre, les entéropathies avec perte de protéines (Gatta et al., 2012).

2.4. Traitement antirétroviral et état nutritionnel

Depuis le début des années 90, la combinaison de trois molécules antirétrovirales, nommée thérapie antirétrovirale hautement active (TARVHA), est le traitement recommandé pour l'infection au VIH par l'OMS (WHO, 2006). Le TARVHA bloque différents processus impliqués dans la réplication virale ce qui permet une reconstitution du système immunitaire, comme qu'indiquée par l'augmentation du taux de CD4 et une diminution de la CV (Palella et al., 1998, Hogg et al., 1999). Pour être pleinement efficaces, les concentrations plasmatiques des ARV doivent être au-dessus d'un certain seuil, sous lequel la réplication virale persiste. Conséquemment, une concentration plasmatique sous-optimale est associée à un maintien de la virémie ainsi qu'un risque accru de mutations et développement de résistance à ces molécules (Gonzalez de Requena et al., 2005).

L'arrivée des ARV a significativement diminué la morbidité et la mortalité associées au VIH (Silva et al., 1998, Djomand et al., 2003, Seyler et al., 2003, Coetzee et al., 2004, Laurent et al., 2005). Contrairement aux craintes initialement formulées par la communauté internationale, les premières études démontrent une efficacité et une adhérence presque similaire chez les PVVIH des PBMR comparés aux américains et européens (Laurent et al., 2002, Brown et al., 2004, Mills et al., 2006); mais les pertes au suivi sont élevées dans les PBMR (van Oosterhout et al., 2005, Rosen et al., 2007). On note, de plus, des taux de survie diminués et une mortalité précoce élevée dans ces contextes comparés aux PVVIH des PHR (Severe et al., 2005, Braitstein et al., 2006, Stringer et al., 2006, Marazzi et al., 2008). Finalement, on observe, en ASS, une recrudescence importante de la prévalence des résistances aux ARV (Gupta et al., 2012). Entre 53-90 % des patients en première ligne de traitement acquièrent des virus cliniquement résistants aux INNTI; molécules très utilisées en première ligne (Gupta et al., 2009, Wittkop et al., 2011). Plusieurs questions persistent quant au rôle de la sous-nutrition dans ces équations (Braitstein et al., 2006).

2.4.1. Pharmacologie des principaux antirétroviraux utilisés dans les PBMR

Les ARV agissent sur différents mécanismes de la réplication virale. Trois principales classes d'ARV sont présentement utilisées pour le traitement du VIH dans les PBMR soient 1) les inhibiteurs nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) qui incluent par exemple la zidovudine (AZT), la

stavudine (d4T), la lamivudine (3TC), et l'emtricitabine (FTC); 2) les inhibiteurs non-nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI) incluant entre autres la névirapine (NVP) et l'efavirenz (EFV) et finalement; 3) les inhibiteurs de protéase (IP) qui incluent par exemple l'indinavir, la saquinavir et le ritonavir (Piacenti, 2006). La composition de la 1^{ère} ligne de traitement dans les PBMR consiste généralement en l'administration conjointe de deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (NRTI) en association avec un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse (NNRTI), un inhibiteur de protéase (PI), préférablement rehaussé par le ritonavir, un inhibiteur de l'intégrase (INSTI) ou un antagoniste du récepteur CCR5 (*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*, 2013). Actuellement dans les pays à ressources limitées, les régimes de première ligne favorisés et suggérés par l'OMS consistent en 2 INTI + 1 INNTI (soit AZT ou d4T + 3TC ou FTC + NVP ou EFV) (WHO, 2006) :

1) INTI

Les INTI sont des pro-drogues qui nécessitent une phosphorylation intracellulaire pour être activées (Ofotokun et al., 2007). Pour cette raison, il n'existe pas de corrélation entre leur concentration plasmatique et leur effet pharmaceutique (Neely and Rakhmanina, 2011). Seule leur concentration intracellulaire a été corrélée avec le contrôle de la charge virale et la restauration immunologique (Fletcher et al., 2000).

2) INNTI

Contrairement aux INTI, la concentration plasmatique des INNTI est directement associée à leur activité pharmacologique et corrèle tant avec leurs effets antiviraux qu'avec leurs toxicités (Veldkamp et al., 2001, Duong et al., 2005, Leth et al., 2006). Les INNTI (EFV/NVP) sont aussi particulièrement vulnérables à la séquestration par l'albumine sérique. On considère qu'une proportion de 63 à 91 % des ARV se lie à l'albumine lorsque dans le plasma (Bocedi et al., 2004). Pour être pharmacologiquement actifs, les médicaments doivent être libres, non liés aux protéines circulantes. La fraction liée circule en association avec les protéines du plasma telle que l'albumine. Seule la fraction du médicament libre a la possibilité de pénétrer les tissus et de traverser la membrane cellulaire pour interagir avec l'agent infectieux intracellulaire.

2.4.2. L'impact du statut nutritionnel sur le métabolisme des antirétroviraux

La relation entre la nutrition et les ARV est loin d'être élucidée. Plusieurs questions persistent concernant l'interaction potentielle entre l'état nutritionnel et de la malnutrition suite à la mise sous traitement aux ARV. Pour les raisons exposées jusqu'ici, il est facile d'imaginer que les effets des ARV varient avec le statut nutritionnel de l'individu. Par contre, peu de données obtenues chez l'humain sont disponibles sur ce sujet et celles disponibles sont malheureusement souvent de mauvaise qualité. La majorité des connaissances disponibles pour le moment est donc d'ordre théorique ou obtenu en laboratoire. Néanmoins, il est fort probable que l'apport alimentaire et le statut nutritionnel au cours du traitement ARV soient des facteurs clés pour assurer une réponse optimale et minimiser l'apparition de mutations, le développement de résistances et prévenir l'échec thérapeutique. À l'aide du modèle proposé par Raiten (2011) (figure 7), voici un bref survol des possibles mécanismes par lesquels la sous-nutrition peut impacter sur le métabolisme de ARV (Raiten, 2011).

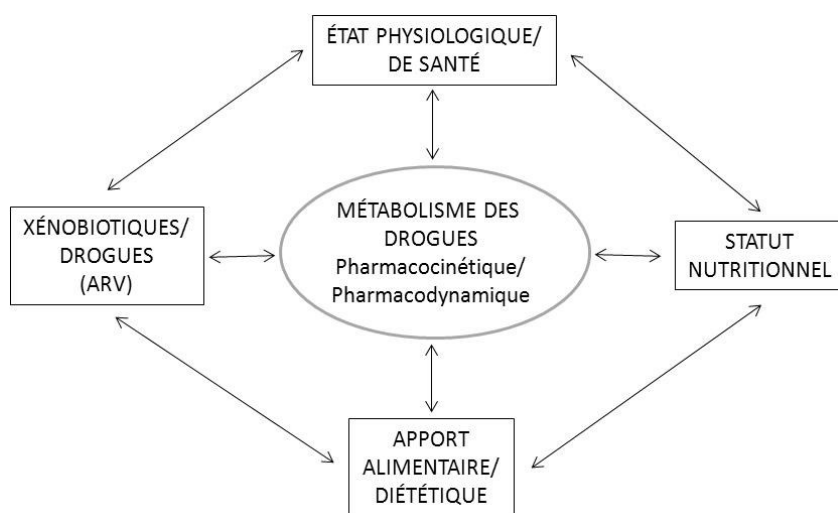


Figure 7. Modèle conceptuel des interactions drogues-nutriments (source : Raiten (2011))

2.4.2.1. Apport alimentaire/diététique

Sur le plan biologique, l'alimentation peut interagir de façon positive et/ou négative avec les ARV. Le type d'interaction varie selon la molécule impliquée (Raiten et al., 2005). D'abord, la prise concomitante de nourriture peut diminuer ou augmenter l'absorption des médicaments à travers différents mécanismes (Utermohlen, 1999). Premièrement, les nutriments peuvent interagir avec les ARV sur le plan physicochimique au cours du transit intestinal. Par exemple, la prise de nourriture entraîne la production de sécrétions gastriques et intestinales parfois nécessaire à la dissolution du

médicament. Deuxièmement, l'alimentation peut altérer le temps de vidange gastrique et ainsi affecter de façon positive ou négative la pharmacocinétique du médicament. Troisièmement, les composantes de la diète peuvent inhiber de façon compétitive l'absorption des ARV (Lingtak-Neander, 2012). De plus, une proportion importante du métabolisme des ARV prend place dans le système gastro-intestinal via différents processus enzymatiques qui dépendent des micronutriments (Wagner et al., 2001). Conséquemment, certains ARV doivent être pris avec de la nourriture, alors que d'autres doivent être administrés à jeun ou avec certains types d'aliments (comme des aliments à haute teneur en gras) afin d'être efficaces (Pronsky et al., 2001, Castleman et al., 2004). C'est le cas du ritonavir qui doit être pris de façon concomitante avec de la nourriture (Lingtak-Neander, 2012). C'est donc dire qu'en présence d'une restriction des apports, l'effet pharmacologique de plusieurs ARV pourrait en être modifié. Finalement, le jeûne et la malnutrition entraînent une modification des structures de la muqueuse intestinale, réduisant ainsi la surface d'absorption (Ferraris and Carey, 2000). Ceci pourrait possiblement diminuer la capacité d'absorption et le métabolisme des ARV (Bartelink et al., 2013). La faim, quant à elle, augmenterait plutôt la vitesse de transit intestinal (Lingtak-Neander, 2012) diminuant ainsi le temps de contact avec les muqueuses GI et possiblement aussi l'absorption.

2.4.2.2. Métabolisme, pharmacocinétique et pharmacodynamie

La MPE, la cachexie ainsi que la réponse en phase aigüe sont trois conditions ayant le potentiel d'affecter directement ou indirectement la pharmacocinétique – soient les processus d'absorption, distribution, biotransformation et excrétion des médicaments – ainsi que la pharmacodynamie – soient les effets biochimiques et physiologiques de la drogue sur les cellules et les microorganismes, et la relation entre l'effet du médicament et sa concentration - de certains ARV (Raiten, 2011). La nature et l'importance des changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dépendent de la durée et du type de malnutrition (Lee et al., 2004). Peu d'études ont investigué les modifications des processus pharmacologiques des ARV dans des populations malnutries. Il est donc difficile de prédire l'étendue et la direction des effets de cette interaction. Par contre, à la lumière des données disponibles, on suspecte que les effets de la malnutrition sur la structure des muqueuses et leur capacité d'absorption pourraient influencer l'absorption des médicaments (Ferraris and Carey, 2000, Weiser et al., 2011). De même, il est connu que l'utilisation efficiente des nutriments implique des processus similaires à ceux utilisés pour le métabolisme de médicaments, tels que les cytochromes (Sorensen, 2002, Raiten et al., 2005). La majorité des ARV (~60 %) sont métabolisés par le cytochrome

CYP 3A4, présent dans l'intestin et dans le foie (Fletcher, 2009). Or, des données, obtenues principalement chez le rat, indiquent une diminution de l'activité du cytochrome p450 en présence de jeûne, ou d'un apport déficient en protéines ou micronutriments chez ces animaux (Guengerich, 1995, Kim et al., 2001, Lee et al., 2004). De plus, l'habilité de l'organisme à répondre adéquatement à la présence d'un médicament requiert l'apport de substrats (acides aminés, acides gras, minéraux) provenant de la diète (Raiten, 2011). En effet, le kwashiorkor et l'apport limité en acide gras semblent diminuer le taux métabolique de certaines molécules (Guengerich, 1995). Par contre, certaines observations laissent sous-entendre que la concentration plasmatique des ARV n'est pas affectée par le poids ou la composition corporelle (Ramachandran et al., 2007, Lloret-Linares et al., 2013).

Malgré des liens théoriques, les résultats obtenus jusqu'à maintenant chez des PVVIH traités sont peu convaincants. Une étude en Uganda chez 380 femmes enceintes malnutries débutant le TARVHA n'a pas décelé d'association entre différentes mesures de la sous-nutrition et certains marqueurs pharmacocinétiques. Par contre, les auteurs ont observé une association entre la pharmacocinétique des ARV et l'insécurité alimentaire (Bartelink et al., 2013); un lien précédemment observé lors de l'utilisation d'autres produits pharmaceutiques (Winter et al., 2000, Winter, 2006).

2.4.2.3. Effets sur la biodisponibilité

Suite à leur administration, plusieurs molécules pharmaceutiques se lient partiellement avec certaines protéines sériques, dont l'albumine. L'hypothèse du 'free drug' stipule, entre autres, que seule la fraction du médicament non liée à ces protéines peut exercer un effet pharmacologique, car elle est la seule à pouvoir de pénétrer la membrane cellulaire, soit pour l'élimination ou pour l'action. L'abondante concentration de l'albumine dans le sérum en fait un déterminant important de la pharmacocinétique de plusieurs produits pharmaceutiques, de leur biodisponibilité au site d'action ainsi que de leur efficacité biologique (Bocedi et al., 2004). Selon ses concentrations sériques, l'albumine a donc le potentiel d'abaisser significativement la concentration d'un médicament à un niveau sous-thérapeutique (Schon et al., 2003) ou, au contraire, de l'augmenter. D'ailleurs, certaines études ont observé que chez les patients médicamentés présentant des concentrations plasmatiques d'albumine basses (hypoalbuminémie), la demi-vie du médicament était augmentée, la concentration maximale initiale était réduite (Keller et al., 1984), la fraction libre augmentée (Krishnaswamy et al., 1981, Ashton et al., 1989) et le nombre de complications étaient plus élevés comparé aux individus avec des niveaux normaux d'albumine (Etzel et al., 1992).

Malgré le nombre limité d'études chez les PVVIH traités, certaines évidences laissent croire que les fluctuations dans les concentrations de protéines sériques affectent la biodisponibilité des ARV et leur efficacité (Avery et al., 2013). D'ailleurs, l'albumine semble jouer un rôle important dans la biodisponibilité des INNTI, en particulier de l'EFV et la NVP. En présence d'hypoalbuminémie, comme c'est le cas en MPE, la surdose pourrait donc survenir dû à un pourcentage plus élevé de médicament libre (Kim et al., 2001). Les variations dans la concentration des protéines plasmatiques associatives ont d'ailleurs été suggérées pour expliquer les différences de toxicité des ARV observées entre les hommes et les femmes; ce qui est particulièrement vrai pour l'EFV et certains IP (Ofotokun et al., 2007).

2.4.2.4. Impact sur les effets secondaires

Les effets secondaires ont été identifiés à maintes reprises comme étant des obstacles majeurs à l'adhérence (Ammassari et al., 2001, Weiser et al., 2003, Al-Dakkak et al., 2013, Lenzi et al., 2013, Young et al., 2013) et conséquemment, à l'efficacité du traitement. La sous-nutrition, quant à elle, semble moduler la probabilité de la survenue et l'exacerbation de certains effets indésirables associés aux ARV. En effet, nous avons identifié quelques études qui supportent cette hypothèse. Par exemple, une étude prospective de 498 patients randomisés à la NVP ou l'EFV en Afrique du Sud, a observé que les patients avec un IMC < 18.5 ou un taux d'albumine < 3.5 g/dl avaient 50 % plus de risque d'hépatotoxicité sérieuse en présence de NVP comparés à ceux avec un état nutritionnel normal (Sanne et al., 2005). De plus, une analyse rétrospective de 495 patients Japonais, avec une fonction rénale jugée normale à l'initiation du ténofovir (TDF), a démontré un risque accru de dysfonction rénale chez les patients avec un IMC bas ou un petit poids indépendamment des niveaux de CD4 (Nishijima et al., 2011). Des résultats similaires ont été observés au Malawi chez des patients randomisés au TDF chez qui le sexe féminin, l'anémie et un IMC < 18.5 ont été associés avec une probabilité accrue d'insuffisance rénale (Johnson et al., 2012). Au Botswana, la présence d'anémie a été associée à un risque accru d'effets secondaires tels que l'hyperlactémie chez 650 patients débutant le TARVHA (Wester et al., 2012). D'autres exemples incluent l'augmentation de la probabilité d'éruption cutanée causée par la NVP avec une diminution du poids (Kiertiburanakul et al., 2008). Finalement, l'insécurité alimentaire a aussi été associée à l'exacerbation des effets secondaires. La prise des ARV sur un ventre vide augmenterait les effets secondaires tels que les nausées, vomissements, dyspepsie; ce qui, subséquemment, aurait un impact négatif sur l'adhérence au traitement (Ammassari et al., 2001, Mills et al., 2006, Weiser et al., 2013a, Young et al., 2013).

2.4.2.5. Impact sur l'observance au traitement

On définit l'observance comme la prise adéquate – c'est-à-dire en accordance avec la posologie en terme de dose, fréquence et ponctualité – d'un régime thérapeutique (Nachega and Mills, 2007). L'efficacité du traitement en dépend directement. À cet effet, il a été démontré que la non compliance au traitement est un déterminant important de la pharmacocinétique (Ferraris and Carey, 2000, Winter, 2006, Savic et al., 2012). Il serait aussi le prédateur le plus puissant de la suppression virale incomplète, du déclin immunologique, du développement de résistances génotypiques et phénotypiques aux ARV (Bangsberg et al., 2001, Lucas et al., 2003) de la progression au stade SIDA et de la mortalité (Paterson et al., 2000, Arnsten et al., 2001, Sethi et al., 2003, Mills et al., 2006, Bangsberg et al., 2007, Nachega et al., 2007, Parienti et al., 2008, Chi et al., 2009). Finalement, une compliance sous optimale a aussi été associée à une incapacité à corriger certains troubles nutritionnels dans les mois suivants la mise sous traitement (Wools-Kaloustian et al., 2006, Berhe et al., 2013).

Le pourcentage d'observance requis pour assurer des concentrations plasmatiques thérapeutiques varie selon le type de molécule : certains anciens IP nécessitent une compliance de 95% et plus, alors qu'une compliance entre 70-90 % serait suffisante dans le cas de INNTI (Bangsberg, 2006, Nachega et al., 2007). Les troubles d'observance sont un défi de taille tant dans les PHR que dans les PBMR. Leur fréquence dans les PBMR est difficile à évaluer entre autres, car les façons de les estimer sont multiples; conséquemment les résultats rapportés sont donc très variables (Bangsberg et al., 2000, Nachega and Mills, 2007). Initialement, plusieurs études ont rapporté une meilleure adhérence dans les milieux à ressources limitées comparés à l'occident (Orrell et al., 2003, Nachega et al., 2004, Mills et al., 2006). Par contre, ces premières études se basaient principalement sur l'observance auto-rapportée, utilisaient des participants hautement sélectionnés et étaient plutôt de courte durée. De plus, des pertes au suivi jusqu'à 60 % (van Oosterhout et al., 2005) dans les PBMR compliquent la mesure de la compliance. Récemment, une diminution de l'observance à plus long terme, entre autres dû aux développements d'effets secondaires, a été rapportée (Laurent et al., 2005, Oyugi et al., 2007).

Parmi les raisons citées pour expliquer les doses manquées, on retrouve : l'insécurité alimentaire (Coetzee et al., 2011, Goudge and Ngoma, 2011, Nagata et al., 2012), les difficultés causées par les restrictions alimentaires (nécessité de prendre les médicaments avec de la nourriture, par exemple) (Nachega et al., 2004, Hardon et al., 2007), la faim (ou la peur de) (Au et al., 2006, Hardon et al., 2007, Weiser et al., 2010) et les effets secondaires causés par la prise d'ART en absence de nourriture (Ammassari et al., 2001, Sommet et al., 2003, Weiser et al., 2003, Hardon et al., 2007,

Goudge and Ngoma, 2011, Groh et al., 2011). L'insécurité alimentaire serait aussi un obstacle de taille à une compliance optimale non seulement aux ARV, mais aussi aux soins et recommandations de santé (Weiser et al., 2010, Young et al., 2013, Musumari et al., 2014). En résumé : L'apport alimentaire et le statut nutritionnel semblent jouer un rôle important sur le succès thérapeutique via l'observance, qui lorsqu'optimal permet des gains nutritionnels et un contrôle de la maladie.

2. 5. Réponse thérapeutique et malnutrition

L'arrivée des ARV a eu d'importants impacts en terme de diminution de la progression de la maladie et de régression de la mortalité, et ce dans tous les milieux (Djomand et al., 2003, Seyler et al., 2003, Coetzee et al., 2004, Laurent et al., 2004, Laurent et al., 2005). Par contre, les ARV n'ont pas eu les effets escomptés sur les troubles nutritionnels. Bien qu'initialement la perte de poids et le 'wasting' semblaient choses du passé pour les PVVIH (Mocroft et al., 1999b), les évidences nous démontrent que ce n'est pas complètement le cas. Tant dans les PHR que dans les PBMR la perte de poids non volontaire persiste chez les patients traités (Wanke et al., 2000, Tang et al., 2005, Saghayam et al., 2007, Esposito et al., 2008, Li et al., 2012). De plus, malgré un accès illimité au traitement ARV, un IMC bas, la diminution du poids, l'anémie et l'hypoalbuminémie continuent d'être associés à la progression de la maladie et à la mort chez les PVVIH (Tang et al., 2002, Zachariah et al., 2006, Shah et al., 2007, Messou et al., 2008, Madec et al., 2009, Koethe et al., 2010a, Dao et al., 2011, Argemi et al., 2012, Sudfeld et al., 2013a, Sudfeld et al., 2013b).

L'arrivée des ARV a aussi entraîné l'apparition de nouvelles complications métaboliques et nutritionnelles chez les PVVIH telle que la lipodystrophie - une redistribution du gras corporel - et la résistance à l'insuline (Wanke, 1999, Castleman et al., 2004, Montessori et al., 2004). La médication entrainerait aussi une augmentation de la demande corporelle pour certains antioxydants et une élévation du métabolisme de repos (Shevitz et al., 1999, Drain et al., 2007, Sutinen and Yki-Jarvinen, 2007, Gil del Valle et al., 2013) qui peut se traduire en une augmentation de l'appétit et/ou une impression de faim, surtout au cours des stades initiaux du traitement (Rehman et al., 2014). Les effets secondaires des ARV peuvent aussi affecter négativement la consommation de nourriture et l'absorption des nutriments comme les nausées, la modification du goût et la perte d'appétit. De plus, la diarrhée et les vomissements causés par les médicaments peuvent augmenter la perte de nutriments (Carr and Cooper, 2000, Castleman et al., 2004).

L'insécurité alimentaire quant à elle jouerait aussi un rôle clé dans la réponse et le succès thérapeutique. Un accès restreint à une alimentation saine et variée a été associé à une suppression

incomplète de la réplication virale (Weiser et al., 2009b, Wang et al., 2011), un déclin des CD4 (McMahon et al., 2011), un IMC plus bas (Normen et al., 2005), une augmentation du nombre d'IO (Weiser et al., 2013a) et un risque accru de mortalité relié au VIH (Weiser et al., 2009a) chez des patients traités, et ce, indépendamment des variables socioéconomiques.

2.5.1. Monitoring de la réponse thérapeutique

Les CD4 et la CV sont les marqueurs les plus utilisés pour identifier les patients pour qui la mise sous traitement est indiquée, ainsi que pour suivre la progression immunologique et virologique suite à l'initiation de la thérapie (Mellors et al., 1997). Par contre, leur accès est souvent limité dans les PBMR vu leur coût, le manque d'infrastructure ou de personnel qualifié (Calmy et al., 2007, Sawe and McIntyre, 2009).

Jusqu'à ce jour les auteurs tardent à s'entendre sur le meilleur marqueur à utiliser pour évaluer le pronostic d'un patient sous traitement ou déterminer la présence d'un échec thérapeutique. Bien que la charge virale ait longtemps été considérée comme l'étalon d'or, le suivi des CD4 est maintenant proposé par certains comme une mesure plus indicative de l'évolution clinique et du risque de décès (Duvignac et al., 2008, Korenromp et al., 2009, May et al., 2010, Palombi et al., 2010, Brennan et al., 2013). D'ailleurs, les CD4 conjointement avec le statut clinique, mais non la charge virale, sont utilisés pour indiquer le besoin d'initier la trithérapie ou pour choisir la méthode de prévention de la transmission verticale (Mellors et al., 1997, Egger et al., 2002, Phillips et al., 2004). De plus, une étude randomisée sur les stratégies de monitoring des PVVIH provenant de l'Ouganda n'a pas observé de bénéfices à utiliser la charge virale plutôt que les CD4 et le stade clinique pour prédire la mortalité (Coutinho et al., 2008). Chez les patients sous ARV, les CD4 sont un puissant marqueur de la progression de la maladie et du risque de mortalité. Plusieurs auteurs ont observé que chez les individus qui faillent à démontrer une réponse immunologique suite à la mise sous traitement, le risque de mortalité, d'IO et de progression vers le stade SIDA est significativement plus élevé comparativement à ceux qui y répondent bien, et ce, indépendamment de la réponse virale (Zoufaly et al., 2011, Takuva et al., 2014)

2.5.2. Trajectoires nutritionnelles suivant la mise sous traitement

2.5.2.1. Marqueurs anthropométriques et ARV

Grâce aux ARV, la perte de poids et le 'wasting' associés à l'infection ont grandement diminué; globalement les patients traités tendent à démontrer un poids, un IMC ou une circonférence du bras

plus élevés que chez les non-traités (Fairall et al., 2008). De même, plusieurs auteurs ont observé des gains majeurs en terme de poids et d'IMC suite à l'initiation du traitement dans les PBMR (Olawumi and Olatunji, 2006, Esposito et al., 2008, Hurley et al., 2011, Maman et al., 2012b). Par contre, le poids repris consisterait principalement en une déposition de gras au niveau viscéral et dorso-cervical (Kotler, 2000) plutôt qu'une reconstitution de la MM et de la MCA.

Malgré des effets bénéfiques pour la majorité des patients, les impacts positifs des ARV ne font pas l'unanimité chez tous les patients; de plus en plus d'études rapportent une perte de poids chez une proportion de PVVIH traitée (Tang et al., 2005, Saghayam et al., 2007, Maman et al., 2012a). Dans Tang et al. (2005), les auteurs ont analysé les données prospectives de 713 PVVIH Américains de l'étude *Nutrition for Healthy Living (NFHL)* et ont observé une augmentation de la fréquence de la perte de poids non intentionnelle en cours traitement (Tang et al., 2005). Des données provenant des PBMR ont confirmé ces observations. En Tanzanie, chez plus de 27 000 patients ayant débuté les ARV entre 2004 et 2008 dans une cohorte prospective, les auteurs ont démontré une perte de poids chez 24% malgré le traitement (Koethe et al., 2010b). Cette perte de poids était plus fréquente chez ceux ayant débuté le traitement avec un IMC > 18.5, comme l'ont aussi observé d'autres auteurs (Saghayam et al., 2007, Messou et al., 2008, Koethe et al., 2010b, Li et al., 2012). Dans Saghayam *et al.* (2007), une cohorte de 190 patients Indiens naïfs aux ARV débutant un traitement similaire à celui utilisé en ASS et dont le tiers était malnutri, on a observé trois types de tendances dans les variations des mesures anthropométriques au cours des 6 premiers mois de traitement soit une perte de poids et une diminution en parallèle de la circonférence du bras ainsi que le pli cutané du triceps; une autre proportion de la cohorte est restée stable au cours des mois de suivi; tandis qu'un troisième sous-groupe, soit presque 60 % de la cohorte, a expérimenté un gain de poids et une augmentation des mesures anthropométriques (Saghayam et al., 2007). De même, en Tanzanie, une étude prospective de 18 965 patients débutant le traitement a observé un gain de poids après 3 mois de TARVHA plus important chez les PVVIH avec un IMC plus petit à l'initiation. Cependant, dans ce groupe, le poids s'est maintenu bien en deçà de celui des groupes avec un IMC plus élevé, et ce, tout au long du suivi. Les trajectoires de gain de poids étaient similaires entre les catégories d'IMC; dans tous les groupes, le poids a augmenté de façon constante au cours des 12 premiers mois de traitement pour ensuite rejoindre un plateau (Li et al., 2012).

La perte de poids en cours du traitement pourrait être expliquée par un mauvais contrôle des processus inflammatoires et la persistance des processus cataboliques (Roubenoff et al., 2002,

Mwamburi et al., 2005). Des indices d'un mauvais contrôle de l'infection, comme une charge virale élevée et des niveaux bas de CD4 ont parfois été associés à un poids moins important en cours de traitement tant dans les PHC que dans les PBMR (Tang et al., 2005, van Griensven et al., 2010, Li et al., 2012). Cependant il n'existe pas de consensus à cet effet (Olawumi and Olatunji, 2006). De plus, dans l'étude du NFHL, les auteurs ont remarqué que chaque diminution de 100 CD4 était associée à une diminution du poids de 1.9 kg (Mangili et al., 2006). De même, chez les hommes et femmes avec un excès de poids, l'infection progresse plus lentement suite à l'acquisition du virus (Jones et al., 2003, Faintuch et al., 2006). D'autres indices de malnutrition et de l'inflammation, comme des concentrations d'albumine ou d'hémoglobine basses à l'initiation ou en cours de traitement, ont aussi été associés à une perte de poids au cours du suivi dans les PBMR (Li et al., 2012, Sudfeld et al., 2013a).

Ce qui est préoccupant, c'est que le risque de mortalité des patients chez qui la perte de poids ou la diminution de l'IMC persistent ou s'installent après le début des ARV - surtout dans les 3 premiers mois - est jusqu'à 10 fois plus élevé, comparé à ceux démontrant un gain de poids significatif (Madec et al., 2009, Koethe et al., 2010b). Ce risque de mortalité serait, de plus, indépendant des valeurs au moment de l'initiation (Maman et al., 2012a). Indépendamment du moment d'apparition, la perte de poids ou la diminution de l'IMC sont des déterminants puissants du pronostic, et ce, malgré l'ajustement pour les CD4, et autres marqueurs nutritionnels (Zachariah et al., 2006, Johannessen et al., 2008, May et al., 2010, Dao et al., 2011, Maman et al., 2012a).

En résumé : Bien que le traitement ARV entraîne, pour une grande proportion de patients, une amélioration du poids et de l'IMC, il ne signifie pas toujours un retour à une composition corporelle normale. Une certaine proportion de patients qui débute le traitement ARV n'améliore pas leur statut nutritionnel, au contraire, certains tendent plutôt à décliner. De plus, l'effet des antirétroviraux sur la composition corporelle semble avoir ses limites comme le démontre l'étude des trajectoires nutritionnelles en cours de traitement. Chez ceux démontrant une perte de poids/IMC nouvelle ou persistante au cours du suivi, les risques de mortalité et de progression de la maladie sont élevés, et ce indépendamment de leur valeur à l'initiation. Certaines évidences nous indiquent que les changements corporels sont en lien avec l'immunosuppression et les processus inflammatoires. C'est donc dire que les reconstitutions nutritionnelles et immunitaires s'entrecoupent, et que le traitement pharmaceutique ne suffit probablement pas aux individus avec un IMC ou poids insuffisant.

2.5.2.2. Marqueurs inflammatoires et ARV

1) Hémoglobine/anémie

Indépendamment du contexte et de l'avancée de la maladie, la prise d'ARV a systématiquement été associée avec une augmentation du niveau d'hémoglobine et une amélioration de l'état anémique (Semba et al., 2001a, Semba et al., 2001b, Shah et al., 2001, Moore and Forney, 2002, Mildvan et al., 2007, Jam et al., 2009, Masaisa et al., 2011, Owiredo et al., 2011, Zhou et al., 2012, Mathews et al., 2013). Toutes les études répertoriées démontrent une diminution de la prévalence d'anémie au cours de la première année de traitement (Ssali et al., 2006, Johannessen et al., 2011, Wisaksana et al., 2011, Giganti et al., 2012). Malgré tout, selon Ssali *et al.* (2006), un surplus de cas d'anémie (11.6%) persiste après 48 semaines de traitement dans cette étude randomisée de plus de 3000 patients Africains, lorsque comparés à des PVVIH recevant les mêmes molécules en occident (1.2 %) (Ssali et al., 2006)

Les quelques études qui ont investigué les trajectoires de l'hémoglobine suite à l'initiation des ARV ont noté que l'effet de la thérapie est particulièrement marqué dans les premiers mois de traitement. Dans Shah et al. (2007), les auteurs ont observé une augmentation soutenue des niveaux d'hémoglobine (et d'albumine) dans les 6 premiers mois de traitement chez les 291 hommes et femmes participant au *Royal Free Cohort* en Angleterre. La pente de la courbe s'est ensuite aplatie pour former un plateau qui s'est maintenu au cours des 18 mois suivants. Il est à noter que, bien que les courbes étaient identiques, les niveaux d'hémoglobine (et d'albumine) étaient moins élevés chez les femmes pré- et post-ARV (Shah et al., 2007). Dans Johannessen *et al.* (2011), les auteurs ont entre autres suivi 102 patients VIH+ identifiés comme étant anémiques lors de la mise sous traitement en Tanzanie. Chez ces patients, des gains en hémoglobine ont été observés tout au cours de l'année. Malgré tout, 38 % étaient toujours anémiques après 12 mois de suivi (Johannessen et al., 2011). Ces résultats divergent des résultats de Shah *et al.* (2007), probablement dû au fait que les patients Tanzaniens étaient tous anémiques au début du suivi (niveau d'hémoglobine moyen= 9.9 g/dl) alors que l'hémoglobine moyenne en Angleterre était de 11.2 pour les femmes, et 13.2 pour les hommes. Il est possible que, comme pour l'IMC, les trajectoires de l'hémoglobine suite à la mise sous traitement varient selon les valeurs de départ.

La persistance ou l'apparition de l'anémie suite à la mise sous traitement a de sérieux effets sur la santé de l'individu. Tant dans les PBMR que dans les PHR, la présence d'anémie à l'initiation ou en cours de traitement été associée à l'immunosuppression (CD4 < 200) (voir la section 2.7.3 pour plus de détails)(Chauhan et al., 2011), la progression vers le stade SIDA (Mathews et al., 2013), l'apparition d'IO (Semba et al., 2002, De Santis et al., 2011, Duong et al., 2012) ainsi qu'à un risque accru de

mortalité (Semba et al., 2002, Harris et al., 2008, May et al., 2010, Wisaksana et al., 2011, Giganti et al., 2012). Deux études ont de plus remarqué que la présence d'anémie après 6 mois de traitement ARV était associée à un plus grand risque de mortalité que le statut anémique à l'initiation du traitement (Harris et al., 2008, Giganti et al., 2012). De même, alors que certains auteurs s'entendent pour dire que des niveaux bas d'hémoglobine à l'initiation des ARV est associés au risque d'anémie en cours de traitement (Ssali et al., 2006, Mildvan et al., 2007, Zhou et al., 2012), certaines rapportent le contraire (Johannessen et al., 2011). Finalement, les marqueurs de la malnutrition ont aussi été associés au risque d'anémie lors du suivi soit, l'IMC à l'initiation du traitement (Semba et al., 2002, Ssali et al., 2006), ainsi que l'hypoalbuminémie à l'initiation et en cours de traitement (Chauhan et al., 2011, Oliveira Dos Santos and Rampeloti, 2013, Sudfeld et al., 2013a). Ces observations sont partagées par la majorité des études répertoriées sauf pour Johannessen *et al.* (2001), qui n'a pu déceler une association significative entre l'IMC et l'anémie au suivi (Johannessen et al., 2011).

En résumé : L'initiation de traitement semble avoir grandement diminué la prévalence d'anémie parmi les PVVIH. Malgré tout, les individus chez qui l'anémie persiste sont à plus grand risque de progression de la maladie et mortalité, et ce indépendamment de leur statut lors de la mise sous traitement. Peu d'études provenant des PBMR nous informent sur le devenir des concentrations d'hémoglobine dans ces populations. De plus, il semble que les indicateurs de la sous-nutrition et de l'immunosuppression soient des prédicteurs de l'anémie *de novo* ou persistante lors du suivi, mais il est difficile de déterminer si cette anémie est d'origine alimentaire ou inflammatoire. Fait intéressant, Johannessen *et al.* (2001), a noté qu'un VGM < 80 était un des rares déterminants associés au risque d'anémie après 12 mois de traitement suggérant que l'anémie ferriprive à l'initiation ne se résout pas avec les ARV (Johannessen et al., 2011).

2) Albumine

Parmi les études investiguant l'albumine chez des patients sous ARV disponibles dans la littérature, la moitié ont observé une amélioration de la concentration d'albumine au cours des mois/années suivant l'initiation du traitement dans des cohortes africaines et indiennes (Olawumi and Olatunji, 2006, Kannangai et al., 2008). C'est le cas entre autres de l'étude de Kannangai *et al.* (2008) qui a collecté des échantillons pré- et post-initiation chez 53 patients Indiens débutant soit les ARV, soit le traitement antituberculeux, et qui les a comparé à 30 participants sains. Les auteurs ont noté une augmentation de la concentration d'albumine sérique entre les visites de suivi chez les patients ayant

initié le suivi alors que les niveaux sont restés égaux au cours de cette même période chez les PVVIH n'ayant pas débuté le traitement. Dans Olawumi & Olatunji (2006), les auteurs ont étudié 185 patients débutant les ARV au Nigéria et les ont suivis pour une durée de temps indéterminée. Eux aussi ont remarqué une augmentation dans la concentration d'albumine sérique au cours du suivi (Olawumi and Olatunji, 2006). Par contre des analyses transversales de patients Indiens et Nigériens à différents stades de la maladie et du traitement ont noté que les patients recevant un traitement ARV souffraient plus souvent d'hypoalbuminémie ou que les niveaux d'albumine étaient plus bas chez les patients sous ARV comparés aux naïfs (Sundaram et al., 2009, Mudzinge et al., 2013). Finalement, une seule étude illustrant les variations prospectives de l'albumine suivant l'initiation des ARV a été identifiée, par contre celle-ci provenait de l'Angleterre (Shah et al., 2007). L'étude de Shah et al. (2007), décrite précédemment, a observé une augmentation initiale des niveaux d'albumine avant l'atteinte d'un plateau au cours des 12 premiers mois de traitement (Shah et al., 2007). À notre connaissance, aucune étude provenant des PBMR n'a illustré les variations de l'albumine suite à la mise sous traitement.

Certaines évidences laissent suspecter que la sous-nutrition à l'initiation du traitement et en cours de traitement serait associée à l'hypoalbuminémie. Dans Olawumi & Olatunji (2006), étude décrite ci-haut, les auteurs ont observé une corrélation entre le gain de poids à l'initiation et au suivi avec les niveaux d'albumine en cours de traitement chez des patients nigériens (Olawumi and Olatunji, 2006). Malheureusement, nous avons peu d'information sur le profil et l'adhérence au traitement des patients de cette étude, ou même sur la durée du suivi. Les concentrations basses d'albumine au suivi ont aussi été associées à un IMC bas à l'initiation (Sundaram et al., 2009). Par contre, dans l'étude brésilienne de Oliveira *et al.* (2013), les auteurs n'ont pu déceler une association avec l'IMC, le pli cutané du triceps ou la circonférence du bras et les concentrations d'albumine chez 55 patients sidéens sous ARV hospitalisés (Oliveira Dos Santos and Rampeloti, 2013). Ces résultats discordants pourraient être attribuables au fait que ces patients étaient en phase très avancée de la maladie et très malnutris avec un IMC < 18.5 chez 52% et une hypoalbuminémie chez 70 % d'entre eux. C'est donc dire qu'en plus de la sous-nutrition, l'association avec d'autres marqueurs de l'inflammation reste à clarifier. Les évidences disponibles pour le moment indiquent une association entre l'hémoglobine et l'albumine chez les patients traités (Chauhan et al., 2011).

Finalement, en ce qui a trait à l'association entre l'immunosuppression à l'initiation et en cours de traitement; comme pour l'hémoglobine, Chauhan et al. (2011) a observé une persistance de la corrélation entre l'albumine en cours de traitement et les CD4 à l'initiation ainsi qu'à 12 et 24 mois de

thérapie chez 122 patients initiant le traitement en Inde, dont près de 30 %, étaient hypoalbuminémiques à l'initiation (Chauhan et al., 2011). Une seule autre étude a observé une relation significative entre des CD4 et des taux d'albumine bas chez des patients traités (Oliveira Dos Santos and Rampeloti, 2013). Une troisième étude, déjà décrite, a quant à elle rapporté une valeur de p limite pour cette association (Olawumi and Olatunji, 2006).

En résumé : Il n'existe aucune étude décrivant les trajectoires de l'albumine suite à la mise sous traitement dans les PBMR. Les études existantes sur la fréquence de l'hypoalbuminémie sont incomplètes et de petite taille. Tout comme pour l'hémoglobine, les évidences quant à l'étiologie de l'apparition et la persistance de l'hypoalbuminémie chez les patients traités sont succinctes et restent à être clarifiées.

2.6. La reconstitution immunitaire

La reconstitution du système immunitaire, ainsi que le contrôle de la virémie, sont les objectifs principaux du traitement antirétroviral. Malgré des bénéfices notables pour la majorité des PVVIH, une proportion considérable des patients ne répondent pas au traitement antirétroviral de la façon attendue. Une réponse immunologique sous-optimale, accompagnée ou non d'une suppression de la réplication virale, est associée à d'importantes conséquences néfastes comme la progression de la maladie, l'apparition d'IO et une mortalité accrue (Gutierrez et al., 2008, Tan et al., 2008, Palombi et al., 2010, Corbeau and Reynes, 2011, Takuva et al., 2014). Selon certains, le niveau de CD4 à trois mois de traitement serait d'ailleurs un bon indicateur de la probabilité de survie à 5 ans (Palombi et al., 2010). Quelques auteurs vont même jusqu'à affirmer que la prise d'ARV en elle-même ne constitue pas un déterminant de la survie, contrairement au niveau de CD4 (Chiang et al., 2011). C'est donc dire que la reconstitution immunitaire est cruciale pour les patients sous traitement.

Il est difficile d'estimer la proportion mondiale de PVVIH en échec immunologique suite à une trithérapie dans la première année de traitement, car la prévalence varie en outre selon la définition, la population et le contexte (tableau 3). Aucun chiffre exact n'existe sur le sujet. La seule revue sur la sujet a été produite au sein de l'OMS; celle-ci évaluait le taux d'échec immunologique à 2.13 par 100 personnes-année de suivi pour la majorité des PBMR; et un taux de 2.64 en Afrique et ce, en ajustant pour les pourcentages très élevés de perte au suivi dans ces contextes (Renaud-Théry et al., 2008).

Tableau 5. Survol de la prévalence d'échec immunologique par pays et par définition

Articles	Pays	Population à l'étude	Définition	Prévalence
----------	------	----------------------	------------	------------

PBMR				
Anude et al. (2013)	Nigéria	Sous-échantillon de 628 patients actifs et vivants après 12 mois de traitement, sélectionnés aléatoirement à partir d'une cohorte de 2595 patients naïfs débutant le traitement	↓ CD4 à ou sous le niveau des CD4 à l'initiation, OU incapacité à ↑ CD4 ≥ 50 après 12 mois de TARVHA	22.7 % échec immunologique (avec réponse virologique), 16 % échec immunovirologique
Evans et al. (2012)	Afrique du Sud	8498 patients naïfs débutant le TARVHA, classifiées selon leur IMC et la présence d'œsophagite à candida (OC) à l'initiation	< 50 CD4 après 6 mois de TARVHA ou < 100 CD4 après 12 mois	Chez les patients sans OC: à 6 months: 24.2 %, à 12 months: 28.9 %
Melsew et al. (2013)	Éthiopie	509 patients débutant le TARVHA, avec au moins 6 mois de suivi et 2 valeurs de CD4 disponibles	↓ CD4 au ou sous le niveau à l'initiation OU ↓ 50 % par rapport au plus haut niveau obtenu depuis début du TARVHA OU incapacité à ↑ CD4 ≥ 100	6 % à 6 mois et 12 % à 12 mois (taux d'échec de 8 pour 100 personnes-années à 63 mois de suivi)
PHR				
Grabar et al. (2000)	France	2236 patients naïfs aux IP et débutant régime à base d'IP	Incapacité à ↑ niveau de CD4 ≥ 50	16.2 % échec immunovirologique, 17.3 % échec immunologique

Les mécanismes de la reconstitution immunitaire sont multiples et impliquent plusieurs processus vulnérables ou résultants de carences nutritionnelles (voir section 2.2) tels que la capacité (ou incapacité) du thymus et de la moelle osseuse à produire de nouvelles cellules CD4, l'activation immune incluant la lymphopénie et la translocation microbactérienne (Corbeau and Reynes, 2011); plusieurs sphères où immunité et nutrition s'entrecroisent. Il serait donc logique de suspecter la malnutrition lorsque l'on étudie l'échec immunologique.

2.6.1. Définition de l'échec immunologique

L'échec thérapeutique peut être suspecté lorsque la progression de la maladie se poursuit malgré un traitement ARV efficace ou, si aucune amélioration clinique n'est observée dans les 6 mois suivants la mise sous traitement (Chaiwarith et al., 2007). L'échec thérapeutique peut être défini de

façon clinique, immunologique ou virologique; cependant seul l'échec immunologique a été abordé dans le cadre de cette thèse. L'OMS définit l'échec immunologique comme une baisse de plus de 30 % du taux de CD4 par rapport au taux le plus élevé obtenu pour ce patient ou, un taux des CD4 qui ne parvient pas à augmenter malgré un traitement ARV soutenu depuis plus de 6 mois (WHO, 2006). Plusieurs autres définitions ont été proposées et utilisées. Conséquemment, la conceptualisation de l'échec immunologique n'est pas homogène. Ceci pourrait expliquer les importantes variations dans les taux d'échec immunologique rapportés dans la littérature (tableau 5).

2.6.2. Déterminants non nutritionnels de l'échec thérapeutique/activation immune

Plusieurs déterminants, en outre la malnutrition, sont suspectés d'accroître le risque d'échec thérapeutique. Sur le plan démographique, l'âge et le sexe ont été associés avec la réponse des CD4 au TARVHA. Ainsi une reconstitution immunologique plus vigoureuse a été observée chez les femmes (Collazos et al., 2007, Kumarasamy et al., 2008, Maman et al., 2012b) et les patients plus jeunes (Nash et al., 2008) lorsque comparés aux hommes et aux individus plus âgés respectivement et ce, indépendamment du niveau de CD4 à l'initiation. Notons que des résultats similaires ont été observés dans des populations séronégatives (Malaza et al., 2013). Sur le plan biologique, un niveau de CD4 bas au moment de l'initiation du traitement, que ce soit dans les PHR ou dans les PBMR, a été identifié comme étant un déterminant puissant de la réponse et de l'échec immunologique (Kaufmann et al., 2002, Le Moing et al., 2002, Kabugo et al., 2005, Lawn et al., 2006, Nash et al., 2008, van Griensven and Thai, 2011, Melsew et al., 2013)

Sur le plan thérapeutique, la composition du régime thérapeutique a aussi été identifiée comme déterminante pour la réponse immunologique; chaque combinaison d'ARV étant associée à une probabilité distincte d'échec. Par exemple, dans une cohorte de 536 adultes débutant un régime de première ligne en Ouganda, on a noté un OR de 2.59 d'échec thérapeutique chez ceux recevant un traitement à base de d4T/3TC/NVP (traitement utilisé principalement dans le cadre de la cohorte ATARAO décrite à la section 4.3) lorsque comparés aux patients recevant une autre combinaison (Kamya et al., 2007). La pharmacocinétique des ARV constitue un autre déterminant important qui influe directement sur la suppression virale et le succès thérapeutique. Comme mentionné à la section 2.5.2.5., une observance sous-optimale au traitement est aussi un facteur significatif d'échec thérapeutique, et ce, indépendamment du régime pharmaceutique choisi.

2.6.3. État nutritionnel, reconstitution immunitaire et échec thérapeutique

À ce jour, il semble que peu d'études se soient intéressées à l'impact de l'état nutritionnel sur la reconstitution immunitaire et la probabilité d'échec immunologique chez les patients sous ARV. Pourtant, les liens théoriques entre l'immunité et la nutrition sont puissants; comme le sont les évidences liant la malnutrition et l'immunosuppression avant l'ère des ARV. De même, la malnutrition a été associée à la probabilité d'échec thérapeutique et aux développements de résistances dans la cadre d'autres traitements (ex. les anti-malariens de type chloroquine)(Hess et al., 1997, Danquah et al., 2009). Plusieurs interrogations persistent concernant le rôle de la nutrition dans la reconstitution immunitaire; on tarde à déterminer si la malnutrition explique l'incapacité du système immunitaire à se reconstruire suite à la mise sous traitement; ou si la réponse immunologique (ou l'absence de) est plutôt attribuable à un stade avancé de maladie ainsi que l'inflammation et le catabolisme associés (figure 1). Les paragraphes suivants exposent brièvement les divergences qui existent dans la littérature à ce sujet. Ce thème est abordé en détail dans ma revue systématique et son protocole (3^{ème} et 4^{ème} articles).

2.6.3.1. Composition corporelle et reconstitution immunitaire

Dans l'étude de Melsew et al. (2013), une analyse rétrospective d'une cohorte de 509 patients éthiopiens débutant le traitement a révélé que la perte de poids en cours de traitement était associée à un taux d'échec immunologique de 4 fois supérieur à celui des patients ayant gagné du poids (Melsew et al., 2013). De même, dans une cohorte impliquant 1370 patients tuberculeux et VIH+ débutant le traitement ARV en Inde, les auteurs ont évalué la capacité prédictive de la direction du changement de poids (positif, négatif, ou aucun) au cours du suivi et son association avec le risque d'échec thérapeutique. Ils ont décelé une probabilité accrue d'échec thérapeutique chez les patients ayant eu une perte de poids au cours du suivi lorsque comparés à ceux ayant gagné du poids ou élevé leur taux d'hémoglobine (Rajasekaran et al., 2007). De même Barth et al. (2008), a aussi remarqué qu'un IMC dans le dernier quartile (IMC < 17.1) était prédictif d'un échec thérapeutique lors d'une étude de cohorte de 675 patients Sud-Africains. (Barth et al., 2008)

Toutefois, ces résultats ne sont pas partagés; plusieurs études sont plutôt arrivées à des conclusions contraires. C'est le cas d'une grande étude de cohorte en Côte d'Ivoire impliquant 10 211 patients initiant le traitement ARV chez qui les auteurs n'ont pas décelé d'association significative entre l'IMC à l'initiation et un gain de < 50 CD4 après 6 mois de traitement (Toure et al., 2008). Il en est de même pour l'étude de Koethe *et al.* (2010) provenant de la Zambie, au cours de laquelle, on n'a pu

observer une différence dans les changements des niveaux de CD4 après 6 mois de suivi entre les groupes d'IMC au moment de la mise sous traitement chez plus de 33 000 patients à l'initiation des ARV (Koethe et al., 2010a).

Résumé : À ce jour, les résultats disponibles concernant le lien entre la composition corporelle et la réponse immunologique sont plutôt discordants. Il semblerait que les mesures de poids et d'IMC à l'initiation ne soient pas des déterminants de la réponse immunologique. Par contre, leurs variations dans le temps agiraient comme variables prédictives de la reconstitution immunitaire.

2.6.3.2. Marqueurs inflammatoires et échec immunologique

Très peu d'études ont investigué la relation entre les marqueurs de l'inflammation et les niveaux de CD4. Lorsque cela est fait, l'objectif principal de ces dernières concernait principalement l'évaluation de la capacité des marqueurs inflammatoires à prédire la progression de la maladie. En occident, une étude britannique de 291 patients naïfs au traitement ARV a observé une corrélation positive entre les niveaux d'hémoglobine et d'albumine avec les CD4 à l'initiation ainsi qu'après un an de suivi (Shah et al., 2007). Par contre, les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre les changements de CD4 au cours du suivi et les changements dans les niveaux d'albumine et d'hémoglobine en cours de traitement (Shah et al., 2007). Il faut noter, par ailleurs, que peu de patients étaient malnutris ou sévèrement immunosupprimés dans cette étude.

Dans les PBMR, les résultats sont discordants; certains ont failli à trouver une association significative entre l'hémoglobine et/ou l'albumine avec la reconstitution immunitaire et/ou le risque d'échec immunologique (Sudfeld et al., 2013a), alors que d'autres ont observé le contraire. Par exemple, l'étude de Chauhan *et al.* (2011) décrite précédemment a observé une persistance de la corrélation entre l'hémoglobine et l'albumine avec les CD4 non seulement à la mise sous traitement, mais aussi après 12 et 24 mois de thérapie (Chauhan et al., 2011); tout comme l'ont rapporté Olawumi & Olatunji pour l'albumine (Olawumi and Olatunji, 2006). Par contre, ces études étaient de petites tailles avec seulement 122 et 140 patients respectivement. L'imposante cohorte de Touré et al. (2008) décrite ci-haut a, quant à elle, observé une augmentation du risque, à 6 mois, d'obtenir un gain de < 50 CD4 de 1.08 pour chaque diminution de l'hémoglobine (10 g/dl) (Toure et al., 2008).

Résumé : La relation entre l'évolution de l'état nutritionnel et de la réponse au traitement reste peu étudiée. Les études disponibles sont souvent de petites tailles et comportent des erreurs méthodologiques et systématiques ayant des conséquences graves sur la validité interne et la justesse

de leurs conclusions. Malgré tout, les quelques données disponibles tendent à supporter une association entre les marqueurs de l'inflammation, tant à l'initiation qu'au suivi, et les changements prospectifs de la réponse immunologique.

2.7. Contexte de l'Afrique de l'Ouest

Avec une population de 15 millions d'habitants répartie sur le plus important territoire de l'Afrique de l'Ouest (le double de la superficie de la France), le Mali était jusqu'à quelques années relativement stables politiquement. La fragilité de son économie et le taux de croissance démographique élevé contribuent à la pauvreté, l'instabilité et l'insécurité alimentaire (WB, 2014a). Le Sénégal, quant à lui, contient 13 millions individus sur un territoire de 196 722 km². Depuis son indépendance en 1960, le Sénégal jouit d'une bonne stabilité institutionnelle en Afrique de l'Ouest, ce qui en fait un des pays les plus stables de l'Afrique.

2.7.1. Malnutrition, VIH et TARVHA en Afrique de l'Ouest

Selon le *World Health Survey* (2002-2003), respectivement 7.5 % (3.5-11.5 %) et 13.0 % (9.8-16.2 %) de la population générale du Mali et Sénégal souffrent de sous-nutrition (Moore et al., 2010). Au Mali, la pauvreté monétaire affecte près du deux tiers de la population; elle touche environ 80 % des individus en milieu rural, soit la majorité des Maliens. L'accès à la nourriture dans ce pays est non seulement restreint par la pauvreté, mais aussi par de nombreuses contraintes qui pèsent sur la production agricole soit la faible pluviométrie, la progression de la désertification, dégradation des sols, et invasions acridiennes (FAO, 2010a). Au Sénégal, le phénomène de pauvreté s'est amplifié dans les années 90. En 2005, 51 % des Sénégalais vivaient dans l'indigence et la croissance du PIB n'est toujours pas suffisante pour entraîner une réduction significative du taux de pauvreté (WB, 2014b). Tout comme au Mali, le secteur rural est particulièrement touché (FAO, 2010b).

Malgré l'avènement de la trithérapie, environ 35 millions de personnes vivent toujours avec le VIH et des millions de nouvelles personnes contractent l'infection chaque année (UNAIDS, 2013). La situation est un peu moins inquiétante dans les pays d'Afrique de l'Ouest où l'épidémie n'a pas pris la même ampleur que dans les pays du sud de l'Afrique (van Liere, 2002). Il semble, de plus, que la prévalence dans certains pays incluant le Mali tend à diminuer. En 2008, l'enquête XDX rapportait une prévalence de 1.2 % chez les adultes maliens, une diminution de 0.5 % comparée à l'enquête de 2001

(Cellule de Planification et de Statistique et al., 2002, Mali and Macro, 2007). Par contre, il est possible que la mortalité élevée chez les PVVIH soit un des facteurs ayant contribué à cette diminution. Afin de maximiser l'accessibilité au TARVHA, les gouvernements du Mali et du Sénégal subventionnent les antirétroviraux depuis 2000 et 2003 respectivement. De plus, au Mali, mais non au Sénégal, tous les frais de santé associés à l'infection du VIH sont couverts par l'état.

2.8. Synthèse

La malnutrition est reconnue comme la cause la plus fréquente d'immunosuppression avant le VIH dans les PBMR; mais en présence de l'infection, les liens se brouillent. La superposition géographique et pathophysiologique de la sous-nutrition et du VIH dans ces pays a compliqué grandement la mise sous traitement (Koethe and Heimbürger, 2010). Le VIH est une cause avérée de la perte de poids et de la malnutrition, mais dans les PBMR, l'étiologie de la malnutrition est principalement primaire (Faintuch et al., 2006); une forme non amendable avec la seule utilisation des ARVs. Malgré tout, l'état nutritionnel des patients s'améliore avec les ARV chez une majorité de PVVIH vivant dans ces contextes. Cependant, pour une certaine proportion d'entre eux, la malnutrition se développe ou persiste après l'initiation. Chez ces individus, les risques de progression et de mortalité sont particulièrement élevés. Malheureusement la caractérisation des changements nutritionnels suite à la mise sous traitement a été peu étudiée et on connaît mal le devenir et les déterminants de l'apparition ou de la persistance de ces troubles nutritionnels. Certaines études occidentales mentionnées ci-haut nous laissent envisager que les changements nutritionnels prospectifs sont phasiques : les 12-24 premières semaines étant caractérisées par un gain des indices anthropométriques suivi d'un déclin de ces indices, souvent sous les valeurs initiales. De même la reconstitution du système immunitaire se fait aussi par phase; la première phase (1-6 mois) est caractérisée par les plus grands gains en terme de CD4 soit une reconstitution moyenne de 20-30 cellules/uL; alors que les gains lors des deuxième et troisième phases sont beaucoup plus modestes (Corbeau and Reynes, 2011). On s'attendrait donc à déceler systématiquement une corrélation entre les trajectoires nutritionnelles et immunologiques suite à l'initiation. Certaines évidences semblent pointer dans cette direction, mais nous manquons de recul. Ce qui est certain, c'est que le risque de mortalité est important pour les patients qui ne peuvent gagner du poids ou augmenter leur concentration d'albumine/hémoglobine au cours de cette période. Il est donc d'intérêt clinique d'identifier les patients à risque de progression pour ajuster nos interventions auprès d'eux.

La relation nutrition-immunité chez les PVVIH traités est clairement sous étudiée possiblement, parce qu'elle revêt peu d'intérêt en occident où la malnutrition n'est pas un problème de santé publique et où l'accès à plusieurs lignes de traitement, ainsi qu'à des soins de santé de qualité, minimise les besoins d'optimiser coûte que coûte le succès thérapeutique en première ligne. Face à l'accès limité aux 2^e et 3^e lignes de traitement (Boyd and Cooper, 2007, Kumarasamy and Krishnan, 2013), ainsi qu'au développement accéléré de résistance aux TARVHA secondaire aux mutations (Gupta et al., 2009, Wittkop et al., 2011, Gupta et al., 2012), le besoin d'optimiser la réponse au traitement se fait criant dans les PBMR. C'est pour combler le besoin de connaissance dans ce domaine que je vous propose les travaux ci-joints.

Chapitre 3. Objectifs, questions et hypothèses de recherche

3.1. Objectifs généraux

Cette thèse vise à évaluer la prévalence de la malnutrition chez les patients VIH+ dans les pays à ressources limitées et d'identifier ses déterminants au moment de l'initiation du TARVHA et au cours de la première année de traitement en plus d'investiguer sa relation avec le statut immunologique. En parallèle, cette thèse s'intéresse également à documenter les défis méthodologiques des études nutritionnelles dans ces contextes.

Les objectifs généraux de la thèse s'articulent autour de trois axes :

- 1) Évaluer la fiabilité des mesures anthropométriques collectées dans le cadre d'une étude de cohorte dans un contexte à ressources limitées (1^{er} article).
- 2) Le deuxième objectif vise à :
 - 2.1 Évaluer la prévalence de la malnutrition dans des populations de l'Afrique de l'Ouest et d'étudier la progression du statut nutritionnel au cours de la première année de TARVHA
 - 2.2 Identifier les déterminants de l'état nutritionnel au début et en cours de traitement (2^e article).
- 3) Le troisième objectif vise à déterminer si :
 - 3.1 La malnutrition est associée avec l'état immunologique au moment de débiter le TARVHA
 - 3.2 La malnutrition en cours de traitement est associée et à la réponse immunologique et à la probabilité d'échec immunologique (3^e et 4^e article).

3.2. Questions et hypothèses de recherche

3.2.1. Premier objectif : Fiabilité des mesures anthropométriques

Tel que mentionné au point 2.1.4.1., les mesures anthropométriques sont très susceptibles tant aux variations inter, qu'intra-enquêteur, particulièrement en ce qui concerne les plis cutanés. La détermination de la variabilité intra- et inter-enquêteurs lors de l'estimation de la composition corporelle est importante pour l'amélioration de la précision et de la fidélité des mesures (Klipstein-Grobusch et al., 1997). La fiabilité peut être fractionnée en deux composantes : 1) l'imprécision, qui fait référence à la variance de l'erreur de mesure; conséquence de la variabilité intra- et inter-enquêteurs et, 2) le manque de confiance envers cette mesure (*undependability*) (Mueller and Martorell, 1988,

Ulijaszek and Kerr, 1999). Cette dernière composante est hors du contrôle de l'investigateur, car elle est fonction des variations physiologiques qui peuvent influencer la reproductibilité de la mesure; par exemple, il est reconnu que l'erreur sur la mesure du pli cutané augmente avec le pourcentage de MG. L'imprécision, par ailleurs, est fonction du manque d'entraînement et de supervision de la collecte de données anthropométriques, des difficultés de mesure de certaines composantes anthropométriques ainsi que des problèmes de calibration du matériel (Hass and Flegal, 1981, Cameron, 1986).

Les questions de recherche spécifiques à cet objectif sont :

1. Quelle est la taille de l'erreur de mesure intra-individuelle associée à chaque mesure anthropométrique collectée dans le cadre de l'étude de cohorte ?
2. Quelle est la taille de l'erreur de mesure inter-individuelle associée à chaque mesure anthropométrique collectée dans le cadre de l'étude de cohorte ? Dans quelle mesure les données collectées sur différents sites seront comparables entre eux ?
3. Dans quelles proportions l'erreur sur la mesure a évolué tout au long de la cohorte et dans quelle mesure le changement observé pouvait être attribuable à cette erreur ?
4. Quelles mesures sont suffisamment fiables pour être utilisées dans le cadre d'études transversales et longitudinales ?
5. Peut-on identifier des indicateurs précoces du manque de fiabilité des mesures anthropométriques dans un contexte d'étude similaire ?

3.2.2. Deuxième objectif : Évaluation des trajectoires nutritionnelles dans la 1^{re} année de traitement

Le deuxième objectif de cette thèse porte sur le profil nutritionnel de patients séropositifs débutant le traitement antirétroviral dans des pays à ressources limitées de lorsqu'ils débutent le traitement ainsi que l'effet des ARV sur cet aspect de leur santé. Cet objectif vise aussi à définir le profil des patients malnutris en mettant en relation différents marqueurs de la sous-nutrition et de l'inflammation à l'initiation de ARV et en cours de traitement afin de pouvoir générer un portrait des patients à risque de persistance ou d'apparition de malnutrition malgré les ARV.

Les questions de recherche spécifiques à cet objectif sont :

- 1) Quelle est la prévalence de la malnutrition à la mise sous traitement dans différents contextes africains?
- 2) Quelles sont les covariables de la malnutrition à la mise sous traitement?
- 3) Comment évolue le statut nutritionnel des patients suite à l'initiation du traitement? Dans quelle proportion est-ce que la malnutrition perdure ou apparaît chez des patients nouvellement traités ?
- 4) Quel est le profil des patients à risque de ne pas répondre adéquatement sur le plan nutritionnel suite à l'initiation des ARV?

Pour répondre à ces questions, nous avons utilisé le modèle conceptuel de la malnutrition de Soeters (2008) et nous sommes attardés à trois groupes de marqueurs associés au concept de malnutrition – soit des marqueurs de la sous-nutrition, de l'inflammation et la fonction (Soeters et al., 2008). Notre hypothèse de recherche soutient qu'une grande proportion de patients seront malnutris à la mise sous traitement indépendamment de l'indicateur utilisé. Nous nous attendons aussi à observer une covariation entre les différents marqueurs de la malnutrition. De plus, notre hypothèse sous-tend que les individus sous-nourris seront ceux qui profiteront le mieux du traitement ARV sur le plan nutritionnel. Par contre, ce gain ne leur permettra pas nécessairement de revenir à état nutritionnel considéré comme sain. De tels résultats contribueraient à renforcer notre croyance que l'approche pharmaceutique n'est pas suffisante pour assurer une santé aux populations VIH+ des populations à hautes prévalences de malnutrition.

3.2.3. Troisième objectif : Évaluation du rôle de la malnutrition dans la reconstitution immunologique et le risque d'échec immunologique au cours de la 1^{re} année de traitement

Le troisième objectif de cette étude s'intéresse aussi au profil et à la progression de patients suite à la mise sous traitement, mais cette fois-ci d'un point de vue immunologique. Pour répondre à cet objectif, nous avons conduit une revue systématique de la littérature disponible à ce jour afin d'évaluer l'existence d'une relation entre le statut nutritionnel et la réponse immunologique à l'initiation ainsi que dans les 12 mois premiers mois de traitement.

Les questions de recherche spécifiques à cet objectif sont :

- 1) Existe-t-il un lien entre la malnutrition à l'initiation du traitement et les niveaux de CD4 à la mise sous traitement?
- 2) Existe-t-il un lien entre la malnutrition à l'initiation et la reconstitution immunologique et/ou échec immunologique au cours de la 1^{re} année de traitement?
- 3) Existe-t-il un lien entre la malnutrition en cours de traitement et la reconstitution immunologique et/ou échec immunologique au cours de la 1^{re} année de traitement?

Notre hypothèse principale soutient qu'il existe un lien clinique entre la malnutrition et la capacité de répondre adéquatement au traitement ARV. Les patients avec un état nutritionnel défaillant au moment du début du traitement débiteront non seulement le traitement avec un taux de CD4 particulièrement bas, mais seront plus à risque d'échec thérapeutique immunologique, car leur reconstitution immunitaire sera sous optimale.

Chapitre 4. Méthodes

4.1. Mise en contexte global

Au moment de sa conceptualisation, les travaux de cette thèse s'inséraient dans l'étude « Cohorte 800 » du groupe ATARAO (Appui au Traitement Antirétroviral en Afrique de l'Ouest), une cohorte prospective multicentrique d'une durée d'un an dans deux pays de l'Afrique de l'Ouest (Mali et Burkina Faso) ayant pour objectif d'identifier les déterminants de l'adhérence et du succès thérapeutique. Des difficultés ont rapidement affecté le déroulement de la cohorte. Par conséquent, mes travaux de thèse tels qu'originellement imaginés ont dû être modifiés. Seule l'étude sur la fiabilité de mesures anthropométriques a pu être conduite telle quelle. Aux fins du deuxième article, et dû au haut taux d'attrition et de données manquantes, les résultats d'ATARAO ont été jumelés à ceux d'une deuxième cohorte indépendante de la nôtre auxquels les responsables (Dr. B. Taverne et Dr. I. Ndoye) ont bien voulu nous donner accès. Finalement, j'ai mené à terme mes travaux en effectuant une revue systématique de la littérature afin d'adresser ma dernière question de recherche. Différentes méthodologies ont donc été utilisées dans le cadre de cette thèse. Celles-ci seront donc décrites séparément.

4.2. 1^{er} article : Fiabilité des mesures anthropométriques

4.2.1. Mise en contexte et rationnel

Tel que mentionné précédemment, la fiabilité des mesures anthropométriques peut être source de préoccupation. Dû à la taille de la cohorte et à la multiplicité des sites de recherche, plusieurs enquêteurs ont été nécessaires à la collecte des valeurs anthropométriques. Chaque enquêteur était responsable d'un site de recrutement. Chaque patient était donc mesuré par le même observateur à chaque visite de suivi. Aucun des enquêteurs n'avait de formation pratique en anthropométrie; un enquêteur était un jeune médecin avec des connaissances théoriques des mesures corporelles, alors que les autres en étaient tous à leur première expérience en évaluation nutritionnelle. Pour assurer la qualité des données collectées, les enquêteurs ont été formés en mesures anthropométriques par moi-même, une non-nutritionniste avec peu d'expérience pratique en la matière (malgré nos meilleurs efforts, il nous a été impossible de localiser une personne formée en anthropométrie au Mali). Lors des sessions de formation, une description détaillée des méthodes à suivre a été remise aux enquêteurs, des sessions de pratique de groupe et des contrôles réguliers de qualité ont été faits au cours des 3 premiers mois de l'étude. Par la suite, faute de personnel qualifié, les sessions de pratiques et la supervision ont cessé, et ce jusqu'à l'achèvement de la cohorte. Malgré les précautions initiales,

plusieurs préoccupations persistaient quant à la fiabilité de nos mesures à long terme, surtout en ce qui a trait à la circonférence du bras et de la taille ainsi que du pli cutané du triceps; variables qui devaient originalement être incluses dans l'évaluation prospective de l'état nutritionnel des participants de notre cohorte. Avant de procéder aux analyses longitudinales, nous avons donc cru pertinent d'évaluer l'ampleur des erreurs inter- et intra-enquêteurs en conduisant deux sous-études de fiabilité.

4.2.2. Devis et population à l'étude

L'étude de fiabilité des mesures anthropométriques a été menée en parallèle à l'étude de cohorte ATARAO décrite en 4.3. L'étude consistait en deux évaluations ponctuelles et transversales de la fiabilité des mesures anthropométriques. Ces sous-études ont eu lieu à trois et 18 mois suivant le début du recrutement des patients pour la cohorte principale d'ATARAO (décrite en 4.3). Pour chacune de deux collectes de données, 12 participants distincts ont été recrutés parmi les groupes de parole de PVVIH à Bamako. Les participants de l'étude constituaient un échantillon non aléatoire de patients séropositifs volontaires recrutés à même les groupes de support VIH à Bamako (Mali). Ces individus ne faisant pas partie de la cohorte ATARAO décrite en 4.3. Des individus avec différents profils corporels ont été retenus. Les caractéristiques des individus étaient dans les normales pour la population générale et la variabilité des mesures était comparable à celle rencontrée dans la cohorte ATARAO.

4.2.3. Calcul de la taille d'échantillon

La taille de l'échantillon et sa composition ont été modélisées sur celles d'études similaires précédemment publiées (Fuller et al., 1991, Klipstein-Grobusch et al., 1997, Ulijaszek and Kerr, 1999).

4.2.4. Collecte de données

Les données ont été collectées au cours de deux journées consécutives. À chacune de ces occasions, les enquêteurs devaient mesurer, sous supervision, les 12 patients sélectionnés. J'ai de plus participé à chacune de ces sous-études en tant qu'anthropométriste; mes données devaient servir de référence, mais seulement à titre consultatif, car ces données n'ont pas été incluses dans la publication à ce sujet. Chaque observateur devait prendre 5 mesures - taille et poids, circonférence du bras, épaisseur du pli cutané du triceps et circonférence de la taille - sur chacun des 12 patients. Le pli cutané

a été mesuré à trois reprises pour chaque patient et la moyenne de ces mesures a été utilisée pour les analyses. Toutes les mesures ont été répétées lors des deux collectes de données.

Pour s'assurer de l'indépendance des résultats, chaque enquêteur devait dissimuler ses observations jusqu'à la fin de l'étude. De plus, aucun marqueur permanent n'a été utilisé sur les participants et les marques faites sur la peau devaient être effacées à la fin de la prise de la mesure. Les participants ont reçu une petite compensation monétaire pour leur transport et pour le temps.

4.2.5. Variables à l'étude

Les variables pour lesquelles nous nous sommes attardés à mesurer la fiabilité incluaient : le poids, la taille, la circonférence du bras, le pli cutané du triceps et la circonférence de la taille. Ces cinq variables étaient pressenties pour être utilisées lors des analyses longitudinales. La méthodologie et les valeurs seuil utilisées sont décrites dans le tableau 6 sur les variables de l'étude (à la fin de cette section).

4.2.6. Analyse des données

4.2.6.1. Objectif 1 : Évaluer la fiabilité des mesures anthropométriques collectées dans le cadre d'une étude de cohorte dans un contexte à ressources limitées

Dans le but d'évaluer les différents aspects de l'imprécision, les erreurs techniques de la mesure (ETM) inter- et intra-enquêteur, les composantes de la variance, les coefficients de fiabilité ainsi que les coefficients de variations ont été calculés (Ulijaszek and Kerr, 1999). À cette fin, les équations suivantes ont été utilisées (annexe 1):

- Pour évaluer la fiabilité de deux mesures entre elles – soit une mesure prise par deux observateurs distincts ou 2 mesures d'un même concept collectées par le même enquêteur – l'équation 1 a été utilisée, où D représente la différence entre les 2 mesures et N le nombre d'individus mesurés (Ulijaszek and Kerr, 1999):

$$\text{Équation 1 : } ETM = \sqrt{(\sum D^2) / 2N}$$

- Lorsque plus de 2 observateurs étaient impliqués, l'équation 2 a été utilisée où K est le nombre d'observateurs et M est la valeur de la mesure (Ulijaszek and Kerr, 1999) :

$$\text{Équation 2 : } ETM = \sqrt{((\sum N((\sum KM^2) - ((\sum KM)^2 / K))) / N(K - 1))}$$

- L'intervalle de confiance à 95% a été établi à l'aide de la meilleure et pire estimation de l'ETM calculé pour chaque enquêteur et pour chaque sous-étude (Frisancho, 1990, Ulijaszek and Kerr, 1999, Norton et al., 2000) :

$$\text{Équation 3 : } 95 \% \text{ CI} = 1.96 \sqrt{(ETM)^2 + (ETM)^2}$$

- Pour convertir l'ETM absolue en valeur relative (%ETM) et permettre de comparer les ETM entre elles, nous avons utilisé l'équation par Norton & Old (1996)(Norton and Olds, 1996) où moyenne réfère à la moyenne des mesures:

$$\text{Équation 4: } \% \text{ ETM} = ETM / \text{moyenne} \times 100$$

- Finalement, l'ETM totale est calculée grâce à ETM (intra1) qui représente l'ETM intra-observateur pour le 1^{er} enquêteur (Ulijaszek and Kerr, 1999)

$$\text{Équation 5 : } ETM \text{ total (pour 3 observateurs)} = \sqrt{((ETM(\text{intra}_1))^2 + ETM(\text{intra}_2))^2 + ETM(\text{intra}_3))^2} / 3 + ETM(\text{inter})^2$$

- Le coefficient de fiabilité (R) a été calculé grâce à l'équation 6 dans laquelle la moyenne fait référence à la moyenne des mesures et DS à la déviation standard pour cette mesure (Ulijaszek and Kerr, 1999)

$$\text{Équation 6 : } R = 1 - (ETM^2 / \text{moyenne}^2) / (DS^2 / \text{moyenne}^2)$$

4.3. 2^e article : Trajectoires nutritionnelles suivant la mise sous traitement

4.3.1. Mise en contexte

L'étude ATARAO

L'Unité de Santé Internationale (USI) de l'Université de Montréal fut l'un des quatre partenaires canadiens responsables de la mise en oeuvre du Projet régional d'appui à la lutte contre le SIDA en Afrique de l'Ouest" financé, de 1990 à 2007, par l'ACDI. Ce projet avait pour but de réduire la transmission et d'assurer un contrôle du VIH/SIDA et en Afrique de l'Ouest. La troisième phase du Projet (SIDA 3) incluait neuf pays de la région ouest-africaine (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinée, Mali, Niger, Sénégal et Togo). L'USI, supportée financièrement par l'ACDI avait la responsabilité de ces activités pour les Volets Mali et Guinée. Grâce à certaines collaborations développées entre quelques membres d'ATARAO lors des activités de SIDA 3 au Mali et lors d'une étude pilote dans cette même région en 2003-2004, les investigateurs d'ATARAO ont pu créer des liens avec des professeurs et cliniciens locaux intéressés par la recherche et ouvert à la collaboration pour une étude de cohorte de plus grande envergure.

Projet important de l'USI à une certaine période, ATARAO se voulait un partenariat entre l'Université de Montréal et le Centre d'informations, de conseil et de documentation sur le VIH/SIDA les IST et la Tuberculose de Ouagadougou (CICDoc), ainsi que le Service de médecine interne de l'Hôpital National du Point-G à Bamako (SMIP-G). Au moment de sa création, le projet s'étendait sur 2 pays; au Burkina Faso, l'étude impliquait 5 sites, dont les départements de médecine interne et de dermatologie du Centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo, le centre Oasis, l'Association *African Solidarité* ainsi que le Centre médical Sainte-Camille, tous situés dans la capitale du Burkina, Ouagadougou. Au Mali, l'étude impliquait des médecins et chercheurs des cliniques à l'hôpital Gabriel Touré et Point G, en plus des cliniciens au Centre d'écoute de soins et d'accueil communautaire (CESAC), tous trois localisés à Bamako, en plus d'un centre de santé communautaire de la région de Sikasso. Dans sa conceptualisation originale le projet devait recruter 800 patients, soient 400 par pays. Après une évaluation initiale incluant un questionnaire, prise des mesures anthropométriques ainsi qu'une collecte d'échantillon de sang, les patients devaient être revus tous les 3 mois pour un an. À chaque visite, un nouveau questionnaire devait être administré en plus d'un suivi des données anthropométriques, CD4, charge virale, et autre collecte de sang pour des analyses biologiques. Il est à noter que depuis l'année 2000, le gouvernement du Mali couvre tous les frais médicaux découlant de l'infection (traitement, consultations, etc.).

En tant qu'une des deux étudiantes impliquées dans le projet, j'ai joint les rangs de la cohorte au moment de l'obtention de son financement en août 2006. J'ai activement participé à l'élaboration de l'étude et ses outils, au démarrage de la cohorte sur le terrain ainsi qu'à la coordination des activités, collecte des données et gestion des bases de données. Suite à ces propositions, un volet nutritionnel a été rajouté à l'étude. Le choix des mesures utilisées s'est fait en concertation avec différents spécialistes en nutrition. Je me suis rendue à deux reprises au Mali soit pour 5 mois en 2007 pour superviser l'initiation de la cohorte et coordonner les 2 premières collectes de données; et ensuite au mois en décembre 2008 pour récupérer les données et tenter de retrouver certaines données manquantes. Plus spécifiquement, j'ai coordonné les activités des différents acteurs à Montréal et en Afrique, dirigé la formation des observateurs pour la mesure des données anthropométriques et le remplissage des questionnaires, et me suis rendue quotidiennement dans les sites d'enrôlement où œuvraient ces équipes afin de m'assurer de la qualité des collectes de données. J'ai, de plus, collaboré à l'élaboration des procédures standardisées et des marches à suivre pour la collecte, manipulation et traitement des échantillons biologiques. À Montréal, j'ai effectué les tests de laboratoire pour mesurer

le taux d'albumine sur les échantillons de sang ramenés du terrain. Enfin, j'ai coordonné la saisie des données, nettoyé la base des données, fait toutes les analyses statistiques ainsi que la rédaction des articles scientifiques présentés dans la section résultats de cette thèse.

ANRS

Le Sénégal fut l'un des premiers pays d'Afrique à mettre en place un programme gouvernemental de prise en charge thérapeutique du VIH/SIDA et de distribution d'ARV en 1998 (l'ISAARV). C'est grâce à l'ISAARV que s'est fondé notamment la cohorte ANRS 1290/1215 qui a suivi les 404 premiers patients, adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu un traitement antirétroviral entre août 1998 et avril 2002. dans le cadre de ce programme. Cette cohorte avait pour objectif d'évaluer l'impact bioclinique, social, individuel et collectif, du traitement ARV à court et long terme chez des patients VIH-1 débutant le traitement. Les participants ont été suivis sans interruption entre 1998 et 2010, moment auquel le programme a pris fin. Au cours de cette période, la cohorte ANRS 1290/1215 a été à l'origine de nombreux résultats scientifiques qui ont contribué à orienter les stratégies de santé publique sur la prise en charge thérapeutique tant au niveau du Sénégal que des autres pays d'Afrique. La cohorte ANRS 1290/1215 impliquait le Centre de Recherche Clinique de Fann (Service des maladies infectieuses) et le Centre de Traitement Ambulatoire du CHNU Fann en plus de l'hôpital Principal de Dakar (HPD). Les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une prise en charge médicale gratuite pour les soins et les examens en rapport avec leur infection par le VIH (traitements antirétroviraux et associés, hospitalisations, examens complémentaires, transports) jusqu'au moment de la nationalisation de la gratuité des soins liés au VIH en décembre 2003.

4.3.2. Population cible

ATARAO

Tous patients adultes déjà connus séropositifs ou diagnostiqués séropositifs par ÉLISA et éligibles à débiter le traitement ARV dans la région de Bamako ou Sikasso constituaient la population cible. La majorité des patients (soit plus de 79%) ont été dépistés pour des raisons de maladie. Seuls 16 % ont été diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage volontaire. Le traitement ARV a été initié chez les patients remplissant un des critères suivants : 1) des CD4 < 200, indépendamment du stade clinique, 2) CD4 entre 200-350 si stade clinique 3 ou 4; ou 3) un stade clinique 4, indépendamment des niveaux de CD4 (WHO, 2006).

ANRS

Tous les adultes diagnostiqués avec une infection à VIH-1 et éligibles à débiter le traitement antirétroviral à Dakar, Sénégal étaient à même d'être inclus dans cette étude. Les critères d'initiation du traitement ARV étaient les suivants : 1) asymptomatique : CD4 < 350 (à partir d'octobre 2000, ce critère a été modifié à CD4 < 200) et charge virale > 10⁵ copies/mL, 2) paucisymptomatique : CD4 < 350 (à partir d'octobre 2000, ce critère a été modifié à CD4 < 200), ou 3) patient symptomatique: score de Karnofsky ≥ 70 %, indépendamment des CD4 ou de la charge virale, et libre de IO majeures (Etard et al., 2006).

4.3.3. Population à l'étude

ATARAO

La population à l'étude consistait en un échantillon non aléatoire de patients éligibles au traitement ARV tel que défini ci-haut, ayant consulté dans un des 4 centres participants dans les villes de Bamako ou Sikasso (Mali). Les patients inclus devaient répondre aux critères d'inclusion suivants soient : être âgés de 16 ans et plus; être naïfs à toutes formes de traitement antirétroviral incluant la NVP, utilisée dans les programmes de lutte contre la transmission mère-enfant (PTME); ne pas résider trop loin du site où ils/elles reçoivent les soins pour le VIH; et être en mesure de donner un consentement éclairé à l'étude. Tous les patients débutant le TARV dans les sites participants et répondant aux critères d'inclusion se sont vus offrir la possibilité de participer à l'étude par leur médecin traitant. Très peu de patients ont refusé de participer; l'âge approximatif et le sexe des patients ayant refusé ressemblaient à ceux des patients ayant accepté.

ANRS

La population à l'étude consistait en un échantillon successif de patients adultes de > 15 ans débutant le traitement ARV dans un des deux sites participants. Tous les patients débutant le traitement entre août 1998 et avril 2002 se sont vus offrir la participation à la cohorte. Ce groupe s'est ajouté aux 58 premiers patients inclus entre août 1998 et juin 2000 dans le cadre d'un projet pilote d'accès aux antirétroviraux; tous ont reçu initialement une association ARV contenant de l'indinavir (IDV) qui était alors une des seules molécules disponibles [11], ainsi qu'aux 80 patients qui avaient initialement participé à des essais évaluant des combinaisons contenant de l'EFV [20, 21]. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être infectés au VIH-1, ne pas être enceintes et consentir à leur participation. Par contre, le fait d'être naïf au traitement n'était pas un critère; d'ailleurs 5.5% de

la cohorte avait précédemment été exposé aux ARV(contexte indéterminé). Aucun patient n’a refusé de participer à l’étude.

4.3.4. Calcul de la taille de l’échantillon

ATARAO et ANRS

La taille de la cohorte telle que planifiée a priori se basait sur les conclusions suivantes : la taille de l’échantillon nécessaire pour obtenir un OR de 1.5 par régression logistique univariée a été estimée à 274 ou 213 respectivement (annexe 1) (Hsieh, 1989) en supposant une prévalence de malnutrition de stade I (IMC ≤ 18.5 kg/m²) de près de 33% et de stade II (IMC < 17 kg/m²) de près de 20 % comme le suggéraient les données préliminaires. Toujours en se basant sur des données préliminaires, la taille de l’échantillon nécessaire pour des analyses bivariées en régression linéaire a été estimée au plus à 20 patients selon l’association investiguée (annexe 1) (Dupont and Plummer, 1998).

4.3.5. Déroulement du recrutement et de la collecte de données

ATARAO

Les données anthropométriques et des échantillons de sang ont été collectés à l’inclusion – c’est-à-dire au moment de l’initiation du traitement – ainsi que tous les 3 mois par la suite jusqu’à ce que les patients aient complété une année de traitement. À chaque visite, les participants étaient soumis à une entrevue d’environ 40 minutes avec questionnaire fermé et à la prise des mesures anthropométriques, dont la taille et le poids, relevés par le même enquêteur tout au long du suivi. Les détails concernant la méthodologie utilisée pour la collecte des données anthropométriques sont contenus dans le tableau des variables (tableau 6). Des échantillons de sang veineux étaient collectés par des techniciens au même moment que les entrevues. Chaque échantillon était identifié à l’aide d’étiquette indiquant le code unique ATARAO du patient et la date du prélèvement. Ce numéro ainsi que l’heure et la date de la collecte de l’échantillon étaient notés dans un registre tenu par le technicien. Le sang était gardé au froid jusqu’à son transport au laboratoire local pour être centrifugé. Le code ATARAO, l’heure et la date de l’arrivée ainsi que de la centrifugation étaient aussi indiqués dans le registre du laboratoire. Le sérum collecté était ensuite transvasé dans des *ependorfs* portant le code unique du patient et congelé à $- 80^{\circ}\text{C}$ jusqu’au moment du transfert vers le Canada. Les échantillons ont été transportés par avion sur glace sèche fraîchement préparée et conservés de

nouveau à – 80°C à leur arrivée au pays, et ce jusqu’à leur utilisation. Ces échantillons ont servi à la mesure de l’albumine. Cette dernière technique est décrite en détail dans le tableau 6.

L’hémoglobine et les CD4, quant à eux, étaient mesurés dans le cadre du suivi régulier du patient. La mesure de ces deux variables s’est faite selon les pratiques locales (tableau 6). Ces données cliniques étaient ensuite extraites du dossier patient de l’individu. Alors que les CD4 étaient mesurés aux 6 mois, en plus du moment d’inclusion, la fréquence de mesure de l’hémoglobine était très variable allant d’une collecte mensuelle à trimestrielle. Au Mali, les patients ont reçu une compensation monétaire de 2000 Francs CFA pour dédommager leurs frais de transport.

ANRS

Les participants de la cohorte ont été vus en clinique tous les deux mois en plus de la visite à l’entrée dans la cohorte. Pour certains patients, l’inclusion dans l’étude ne correspondait pas directement au moment de l’initiation de la prise en charge. Dans ce cas, les patients étaient aussi revus au moment de débiter la thérapie. Au cours de ces visites, un examen clinique complet et une collecte des mesures anthropométriques étaient réalisés par le médecin traitant. De plus, tous les semestres, un bilan biologique incluant un hémogramme et un taux de CD4 était réalisé. Ces dernières données ont été mesurées sur place selon les techniques locales et l’information a été obtenue du dossier patient.

4.3.6. Variables à l’étude

Les variables à l’étude ont été traitées de la même façon pour les deux cohortes (ATARAO et ANRS) ; pour ce, l’information à ce sujet est présentée conjointement. Les variables considérées pour les analyses de ce deuxième article comprenaient deux variables démographiques soient le sexe et l’âge; toutes deux connues pour leur association avec les variables dépendantes d’intérêt (voir tableau 6, localisé à la fin de cette section, pour les détails concernant la mesure et manipulation des variables d’intérêts). De plus, en se basant sur le modèle conceptuel de la malnutrition de Soeters *et al.* (2008) (figure 1, section 2.1.1.), nous avons retenu toutes les variables disponibles dans les bases de données respectives d’ATARAO et de l’ANRS 1290 dont fait mention ce modèle. Ces dernières incluent un marqueur de la sous-nutrition soit l’IMC, deux marqueurs de l’inflammation soient l’hémoglobine et l’albumine, et un marqueur de la fonction, soit le niveau de CD4 (Soeters *et al.*, 2008). Comme démontré à l’article 1, les seules mesures anthropométriques suffisamment fiables pour être retenues

dans les analyses subséquentes étaient le poids et la taille, nous permettant aussi d'utiliser l'IMC (Sicotte et al., 2010). La circonférence du bras, le pli cutané du triceps ainsi que la circonférence de la taille ont dû être abandonnés faute de précision.

4.3.7. Considérations éthiques

ATARAO

Au moment de la mise sous traitement, les participants éligibles à l'étude se sont vus expliquer les objectifs de l'étude, son déroulement ainsi que les risques et bénéfices associés à la participation dans l'étude par le médecin traitant. C'est à ce moment qu'un consentement libre et éclairé a été obtenu des patients souhaitant participer. Une copie du formulaire de consentement ainsi qu'un document expliquant les objectifs et le protocole de l'étude ont été gardés pour les archives de la cohorte alors qu'une autre copie a été remise aux participants.

De plus, chaque patient s'est vu attribuer un code anonyme de deux lettres et quatre chiffres afin de rendre confidentielles les données recueillies. Les enquêteurs travaillant directement avec les patients ont aussi été tenus de respecter des normes très strictes de confidentialité telles que celles stipulées dans leur contrat. Finalement, nous nous sommes assurés de respecter les exigences en matière de respect de la confidentialité des données lors de la diffusion des résultats. Toutes les informations ou toutes les combinaisons d'informations susceptibles de mener à un bris de confidentialité ont été supprimées.

L'étude ATARAO a reçu l'approbation des comités d'éthique maliens (Institut National de Recherche en Santé Publique, Ministère de la Santé, République du Mali), Burkinabé (Comité d'Éthique pour la Recherche en Santé, Ministère de la Santé, Burkina Faso) et Canadien (Comité d'éthique du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôtel-Dieu de Montréal), et respectait les pratiques locales.

ANRS

Avant d'obtenir le consentement, le médecin investigateur était tenu d'informer le patient de l'objectif, de la nature, des contraintes et des risques prévisibles de l'étude et de répondre à toutes les questions du patient concernant l'étude. Suite à son approbation et à sa signature, un exemplaire de la notice et du formulaire de consentement éclairé lui a été remis et une copie fut gardée par les organisateurs de l'étude. Le consentement devait être signé avant la réalisation de tout examen

clinique ou para clinique spécifique à la poursuite du suivi médical dans la cohorte comme le requiert l'article L 1122-1 – Livre 1 – Titre 2 du Code de la Santé Publique Française. En cas de nouvelle étude non prévue par le protocole initial, et après émission d'un amendement au protocole, soumis et accepté par le Comité d'éthique du Sénégal une nouvelle version de consentement devait être signée avant réalisation de cette nouvelle étude.

Toutes les informations recueillies par les patients dans le cadre de l'étude sont restées confidentielles et anonymes. Afin de respecter l'anonymat des patients, chaque patient s'est vu attribuer un code anonyme correspondant au numéro de patient et au code lettre du patient. Seul le code anonyme du patient a été reporté sur les fiches de suivi clinique et les photocopies des résultats biologiques permettant de collecter les données concernant les patients inclus dans l'essai. Seules les personnes mandatées par le promoteur et impliquées dans le déroulement de l'essai, ainsi que les représentants des Autorités de Santé, pouvaient, après accord du médecin investigateur du centre clinique, consulter le dossier médical du patient et ceci dans le seul but de vérifier l'exactitude des données collectées. L'étude ANRS 1215/1290 a reçu l'approbation du comité national d'éthique du Sénégal.

4.3.8. Analyse des données

ATARAO et ANRS

Aux fins d'analyses, non naïfs au traitement (ANRS), les femmes enceintes à l'inclusion (ATARAO), les patients avec moins de 2 entrées de résultats (incluant le moment d'inclusion) (ATARAO/ANRS) et les patients infectés ou co-infectés avec le VIH-2 (ATARAO/ANRS) ont été exclus. De plus, seules les données biologiques collectées dans le mois avant ou après la rencontre avec l'enquêteur ont été retenues pour nos analyses. L'analyse des données a été faite de la même façon pour les deux études de cohorte. Pour ce, l'information à ce sujet est présentée conjointement.

4.3.8.1. Objectif 2 : *Évaluer la prévalence de la malnutrition dans des populations de l'Afrique de l'Ouest et étudier la progression du statut nutritionnel au cours de la première année de traitement ainsi que d'identifier les déterminants de l'état nutritionnel au début et en cours de traitement*

Les analyses pour répondre à cet objectif ont été faites en deux temps :

1) *Décrire la distribution et les déterminants de la sous-nutrition selon différents marqueurs nutritionnels chez des patients séropositifs qualifiant pour l'initiation du traitement ARV*

Pour décrire le profil nutritionnel au moment d'entrée dans la cohorte, nous avons procédé à des analyses statistiques descriptives. La comparaison des données à l'inclusion entre les deux cohortes s'est faite à l'aide du test de comparaison des moyennes. L'identification des déterminants de la malnutrition à l'initiation du traitement s'est faite en évaluant la covariation entre les variables prédictives et les variables dépendantes à l'aide du 'test de tendance sur les proportions'. Les analyses ont été faites à l'aide de SPSS 18.

2) *Décrire les trajectoires nutritionnelles au cours de la première année de traitement antirétroviral et identifier leurs déterminants*

Les changements longitudinaux des valeurs anthropométriques et biologiques au cours des 12 premiers mois de traitement ont été modélisés à l'aide d'analyses de multiniveaux (*mixed effects models*). Les déterminants statistiquement significatifs ($p < 0.20$) identifiés à l'objectif 2 ont été inclus dans les modèles. Le sexe et l'âge ont été retenus indépendamment du seuil de signification obtenu précédemment (voir le tableau des variables pour plus d'information), et gardés dans le modèle seulement s'ils amélioraient son *fit*. Différentes formes fonctionnelles (cubique, quadratique, etc.) ont été testées pour voir lesquelles ajustaient mieux les données. Un exemple des sous-modèles utilisés est représenté ici :

$$\text{Sous-modèle 1 : } \quad \text{IMC}_{ij} = \Pi_{0i} + \Pi_{1i} \cdot \text{temps}_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

$$\text{Sous-modèle 2 : } \quad \Pi_{0i} = \gamma_{00} + \gamma_{10} \cdot \text{sexe}_i + \zeta_{0i}$$

$$\Pi_{1i} = \gamma_{01} + \gamma_{11} \cdot \text{sexe}_i + \zeta_{1i}$$

Où Π_{0i} représente la valeur de l'IMC de l'individu i au temps 0, Π_{1i} représente le taux de changement de l'individu i au cours de la période de suivi, ζ_{0i} représente la déviation de IMC moyen de l'individu i de la moyenne générale de l'IMC, ζ_{1i} représente la déviation aléatoire du taux de changement de l'individu i par rapport au taux de changement moyen de toute la population et où ε_{ij} représente la proportion de l'IMC de l'individu i imprévu à l'occasion j . Dans ces équations, l'intercepte représente la

valeur initiale de la variable dépendante et le coefficient du temps indique le taux de changement prospectif. Un terme quadratique positif (temps x temps) indique la présence d'une accélération non-linéaire. Initialement, les interceptes ainsi que les termes quadratiques et linéaires du temps ont été étudiés et maintenues sous leur forme aléatoire si significatifs. Toutes les variables prédictives retenues ont ensuite été insérées dans le modèle et leur interaction avec le sexe et la variable temps a été examinée. Les variables continues ont été centrées à la moyenne pour faciliter leur interprétation. La sélection du modèle final s'est faite à l'aide du *Bayesian Information Criterion* (BIC). Ces analyses ont été faites avec SPSS 18.

4.4. 3^e et 4^e articles : Revue systématique de la littérature et protocole

4.4.1. Rationnel pour protocole et revue systématique

Comme exposé au chapitre 2, plusieurs aspects de la relation entre la malnutrition et le VIH chez les patients traités restent nébuleux. Malgré les résultats mitigés obtenus sur le sujet jusqu'à présent, les connaissances théoriques disponibles à ce sujet supportent l'idée qu'une relation importante unit ces deux concepts. C'est pourquoi, très tôt dans la conceptualisation de cette thèse, nous avons énoncé l'hypothèse suggérant que la malnutrition a un impact négatif sur la réponse aux ARV chez les patients VIH traités, et que cette relation explique les difficultés de reconstitution immunitaire et le surplus de décès chez les populations des PBMR. Initialement, cette théorie devait être testée à l'aide des données obtenues à même l'étude ATARAO. À la lumière des problèmes techniques, du très haut niveau d'attrition et de données manquantes, je n'ai pu compléter ces travaux à l'aide de ces données. En 2013, après mes études en médecine, de nouvelles publications avaient tenté de répondre à nos questions originales de recherche, mais avec des moyens et des conclusions différentes. Pour toutes ces raisons, j'ai plutôt décidé d'aborder cet objectif de recherche à l'aide d'une revue systématique de la littérature.

Avant de procéder à la revue systématique, un protocole détaillé expliquant les stratégies de recherche et les choix méthodologiques a été complété et publié. Afin de respecter les énoncés du PRIMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher et al., 2009), et dans une tentative d'augmenter la transparence du processus méthodologique, nous avons tenu à publier le protocole de notre revue systématique. Seules les modifications apportées à ce protocole seront décrites ici. Nous vous invitons donc à vous référer à l'article 3 intitulé '*Association between nutritional status and the immune response in HIV + patients under HAART: protocol for a systematic*

review' et aux annexes 4 à 6 pour une description détaillée de la méthodologie utilisée (Sicotte et al., 2014).

4.4.2. Stratégies de recherche

Idem au protocole.

4.4.3. Critères d'inclusion et exclusion

À la lumière de la rareté des publications disponibles et aux choix méthodologiques fréquents dans notre champ d'étude, quelques modifications ont dû être apportées au protocole original quant aux critères d'inclusion. Premièrement, plusieurs auteurs ont utilisé des bases de données nationales où sont enregistrées les informations cliniques des patients débutant le TARVHA dans un pays donné. Malheureusement, ces bases de données ne permettent pas l'identification et conséquemment l'exclusion des femmes enceintes. Ainsi, nous avons choisi de ne pas exclure les études qui n'ont pu prendre en compte ce critère. Par contre, nous avons maintenu notre décision d'exclure toute publication qui focalisait sur les femmes péri- ou post-partum ou qui avait délibérément choisi de garder les femmes enceintes dans leur population d'étude. De même, la présence d'une infection ou co-infection au VIH-2 n'est pas systématiquement évaluée à l'extérieur de l'Afrique de l'Ouest, région principale où se retrouve ce type de virus (Hammond, 1989). Une seule étude a avoué avoir inclus un faible pourcentage (6%) de patients infectés ou co-infectés au VIH-2. Bien que les auteurs aient associé cette variable à un risque accru d'échec immunologique; les analyses multivariées ont donc été ajustées à cet effet (Toure et al., 2008). Par contre, nous n'avons aucune raison de croire que la présence d'un VIH-2 soit associée à un risque différentiel de malnutrition. Finalement, nous souhaitons initialement ne garder que les études focalisant sur la réponse au traitement au cours de la première année de TARVHA. Bien que nous ayons exclu les études focalisant exclusivement sur la réponse au TARVHA après cette période, nous avons malgré tout retenu 2 études n'ayant pas restreint la période d'observation uniquement aux 12 premiers mois (Sudfeld et al., 2013a, Sudfeld et al., 2013b).

4.4.4. Variables à l'étude

Le choix des variables investiguées s'appuie sur le modèle de Soeters *et al.* (2008) décrit à la section 2.1.1. de la revue de la littérature (Soeters et al., 2008). La sélection de ces variables est dépeinte dans l'article 3 et les points de coupure indicatifs de la malnutrition sont décrits dans le

tableau 6 (localisé à la fin de cette section). Une seule modification a été apportée en cours de processus. La variable indépendante 'perte/gain de poids' a été abandonnée, car cette variable en continu ne permet pas d'identifier les patients souffrant de malnutrition. En effet, il semble que ce soit les patients qui débutent le traitement avec un IMC élevé qui perdent le plus de poids en cours de traitement (Tang et al., 2005, Li et al., 2012).

4.4.5. Stratégies d'identification des études

Les stratégies d'identification des études sont décrites en détail dans mon 3^e article. De plus, la littérature grise et la liste des références des articles retenus suite au 2^e filtre de sélection ont été scrutées pour s'assurer qu'aucune référence pertinente n'a été manquée lors de l'application des stratégies de recherche. Les sites web des organismes et institutions oeuvrant en nutrition et /ou VIH ont aussi été révisés. Chacune des entrées a été évaluée par deux reviseurs indépendants sur la base du contenu du titre et du résumé. À ce stade, le calcul de Kappa de Cohen indiquait un très bon accord inter-observateurs (K=0.819). Les textes intégraux des articles retenus ont été obtenus et l'éligibilité a été évaluée à l'aide d'un formulaire standardisé d'extraction des données (Fichier additionnel 3 dans Sicotte et al. (2014). Tous les auteurs des articles sélectionnés pour inclusion de notre revue ainsi que tous les auteurs des articles jugés potentiellement éligibles ont été contactés afin de s'assurer qu'aucun résultat négatif n'a été passé sous le silence et/ou pour clarifier certains résultats ou détails méthodologiques. Un article a été accepté sur la base de données non publiées et obtenues directement des auteurs (Madec et al., 2007).

4.4.6. Appréciation de la qualité scientifique et choix des outils méthodologiques

Les techniques et le choix des outils méthodologiques d'appréciation de la qualité des études sont décrits en détail dans mon 3^e article. Seules des études observationnelles ont été retenues, conséquemment nous n'avons utilisé que l'outil du EPHPP (*Public Health Practive project Quality Assessment Tool*). Une version modifiée du EPHPP développée dans le cadre d'une autre revue systématique en cours a été utilisée (annexe 5) (Langlois et al., 2013). Cette nouvelle version prend mieux en compte les risques de biais pouvant affecter les études observationnelles. Elle se veut donc plus adaptée aux spécificités des études observationnelles de cohorte – qui constituent une grande proportion des articles retenus dans le cadre de ma revue systématique. À l'aide de cet outil, les études ont été jugées comme étant de faible, moyenne ou bonne qualité selon le nombre de catégories

identifié comme étant faible. Tout litige ou désaccord a été discuté entre les observateurs. En l'absence d'entente, une épidémiologiste sénior a été consultée. Si nécessaire, les auteurs des articles retenus pour la revue ont été contactés pour clarifier certaines notions méthodologiques.

4.4.7. Analyse des données

4.4.7.1. Objectif 3 : *Évaluer le lien entre la sous-nutrition et la réponse immunologique à la mise sous traitement et au cours des 12 premiers mois d'ARV.*

Vu la rareté des études disponibles et l'hétérogénéité méthodologiques de celles-ci, il nous a été impossible de compléter les méta-analyses telles que décrites dans le protocole. Nous avons opté donc pour une approche narrative comme suggérée par Slavin (1995) (Slavin, 1995). Une description narrative de la qualité méthodologique et des résultats de recherche a donc été complétée. Seuls les résultats de deux études ont pu être combinés (Toure et al., 2008, Evans et al., 2012). Le calcul de l'hétérogénéité a été fait à l'aide du Test Q de Cochrane, en utilisant un niveau de signification de 0.10 (Lau et al., 1997). Il a ensuite été quantifié en utilisant la statistique I^2 . Tel que suggéré par Higgins et al. (2002), nous avons procédé à des méta-analyses de type *random-effects* en présence d'une hétérogénéité statistiquement significative (I^2 modérée ou forte) (Higgins et al., 2003).

Tableau 6. Variables dépendantes et indépendantes d'intérêts

<p>Caractéristiques démographiques</p>	<p><u>Sexe :</u> Défini comme homme ou femme (sexe biologique).</p> <p>Plusieurs variables à l'étude diffèrent entre les sexes. C'est le cas entre autres de l'IMC. Plusieurs études ont observé un IMC plus bas chez les hommes au moment de l'initiation du traitement et au cours du suivi (Kumarasamy et al., 2008, Maman et al., 2012a, Mosha et al., 2013). Similairement, des différences dans les niveaux d'hémoglobine et d'albumine au début ou pendant le traitement ont aussi fréquemment été rapportées (Shah et al., 2007, Kumarasamy et al., 2008, Grinsztejn et al., 2011, Denué et al., 2013). Finalement, les niveaux de CD4 sembleraient aussi influencés par le sexe; les femmes ayant des CD4 plus élevés pré-ARV (Kumarasamy et al., 2008, Grinsztejn et al., 2011, Mosha et al., 2013) et une meilleure réponse immunologique lorsque sous traitement (Collazos et al., 2007, Maman et al., 2012b), bien que ce dernier énoncé ait été réfuté (Patterson et al., 2007, Mosha et al., 2013).</p>
	<p><u>Âge :</u> L'âge a été défini comme le nombre d'années de vie au moment de la mise sous traitement. Il a été calculé à partir de la date de naissance collectée au moment de l'inclusion (ATARAO/ANRS). Aux fins du 2^{ème} article, cette variable a été catégorisée comme suit, soit moins de 25 ans, 25-29 ans, 30-39 ans, et plus de 40 ans.</p> <p>Plusieurs des variables à l'étude sont reconnues comme étant directement affectées par l'âge du patient. Les marqueurs anthropométriques et biologiques de la malnutrition en font partie. Par exemple, avec l'âge, la taille, la masse musculaire ainsi que le niveau d'albumine diminuent, le poids et l'IMC augmentent, et la composition du poids corporel change en faveur de la MG et au détriment de la MM (Salive et al., 1992, Heymsfield and Williams, 1994, Gallagher et al., 1996). Les niveaux d'hémoglobine seraient aussi affectés par l'âge (Yip et al., 1984). De plus, l'âge</p>

	<p>affecterait la réponse immunologique. En effet, certains auteurs ont observé une augmentation plus importante des CD4 suivant la mise sous traitement chez les plus jeunes comparés aux plus vieux (Hirsch et al., 2004, Gandhi et al., 2006, Nash et al., 2008); alors que d'autres, non (Patterson et al., 2007).</p>
<p>Mesures de la composition corporelle</p>	<p><u>Poids :</u></p> <p>Le poids a été mesuré avec un pèse-personne mécanique à colonnes (avec contrepoids). Le patient devait retirer ses souliers, porter le moins de vêtements possible, et avoir enlevé tous les objets lourds, tels que cellulaire et clés, de ses poches. Le poids a été mesuré au 500 g près. Au Mali, ce sont les enquêteurs qui mesuraient cette variable, alors qu'au Sénégal c'était le médecin traitant.</p>
	<p><u>Taille :</u></p> <p>La taille du patient a été mesurée l'aide d'un stadiomètre inséré dans la toise médicale. La mesure a été prise au millimètre près sans les souliers et avec les pieds joints. Tout comme le poids, les enquêteurs ont collecté cette variable au Mali, alors que le médecin traitant l'a fait au Sénégal.</p>
	<p><u>IMC :</u></p> <p>L'IMC a été calculé en divisant le poids (en kilo) par la taille (en mètre) au carré (kg/m^2). Pour les analyses initiales, l'IMC a été catégorisé de la façon suivante soit < de 17 kg/m^2 (malnutrition modérée à sévère); 17 à 18.4 kg/m^2 (malnutrition faible); 18.5 à 24.9 kg/m^2 (zone normale); et $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (embonpoint ou obèse) (Ferro-Luzzi et al., 1992). Aux fins de la revue systématique, seules les études utilisant un point de coupure de 18.5 ou moins pour identifier les patients malnutris ont été retenues. Finalement, l'IMC a été utilisé en continu dans les analyses multiniveaux.</p>
	<p><u>Circonférence du bras à la mi-hauteur :</u></p> <p>Après avoir demandé au patient de retirer les vêtements couvrant le bras, le point milieu du bras droit était identifié en demandant au patient de se mettre debout et de plier son bras droit à 90 degrés, la palme de la main vers le bas. À l'aide d'un galon à mesurer non extensible de type <i>Gulick</i>, la distance entre la projection latérale de l'acromion et la</p>

	<p>marge inférieure l'olécrane était mesurée et une marque faite à la mi-distance (point milieu) à l'aide d'un crayon non permanent. Après avoir demandé au patient de déplier le bras, la circonférence du bras était mesurée au niveau du point milieu au millimètre près et notée dans le questionnaire. Cette mesure anthropométrique a été jugée non viable au cours de l'étude de fiabilité (article 1) et n'a donc pas été utilisée pour les analyses prospectives.</p> <p><u>Pli cutané du triceps :</u></p> <p>À l'aide d'un adipomètre de type <i>Slim Guide</i>, le pli cutané du triceps (PCT) a été mesuré en se plaçant derrière le patient et en soulevant, avec la main gauche, le double-pli de peau et de tissu adipeux sous-cutané à peu près 1 cm au-dessus de la marque du point milieu sur le bras droit. La mesure a été prise à peu près 2 secondes après avoir relâché la pression et elle a été notée au 0.5 mm près. Pour chaque patient, 3 mesures consécutives ont été prises dans les mêmes conditions, sauf dans l'instance où les deux premières mesures étaient identiques. La moyenne des mesures du pli cutané a été utilisée lors des analyses. Tout comme la circonférence du bras, la précision de cette variable a été jugée insuffisante (article 1) pour permettre son utilisation lors des autres analyses.</p> <p><u>Circonférence de la taille :</u></p> <p>On demandait d'abord au patient d'exposer son abdomen et dos en enlevant les vêtements les recouvrant. Lors d'un refus, la mesure était prise par-dessus un vêtement fin. On se plaçant derrière le patient, l'enquêteur devait localiser les limites supérieures de l'iléon et l'indiquer en faisant une marque sur la peau à l'aide d'un crayon gras délébile. La mesure se faisait à l'aide d'un galon de vinyle flexible de type Gulick placé à l'horizontale au niveau de la marque. La circonférence était notée au 1 mm près. Cette mesure a été jugée très peu fiable (article 1) et a donc été rejetée.</p>
<p>Mesure de l'activité inflammatoire</p>	<p><u>Hémoglobine :</u></p> <p>L'hémoglobine a été mesurée sur le terrain à partir d'échantillons de sang veineux frais dans le cadre du suivi clinique normal et lorsque le médecin traitant en faisait la demande. Aux fins d'investigation, toutes les valeurs d'hémoglobine disponibles au cours de la première année de traitement ont été extraites du dossier clinique du patient. L'OMS</p>

	<p>considère qu'une personne souffre d'anémie lorsqu'elle présente un taux d'hémoglobine de moins de 13 g/dl chez les hommes et moins de 12 g/dl chez les femmes. Par contre, vu la très haute prévalence de l'anémie dans l'étude d'ATARAO, nous avons préféré utiliser un point de coupe de 11 g/dl comme seuil indicatif de la malnutrition, qui, encore selon l'OMS indique une anémie modérée à sévère (WHO, 2011). Ce point de coupe a aussi été utilisé par d'autres autres dans des contextes similaires (Sudfeld et al., 2013b). Aux fins du 2^{ème} article, l'hémoglobine a donc été catégorisée comme suit : plus que 11 g/dl, entre 9.5-11.0 g/dl, entre 8-9.5 g/dl, et moins de 8 g/dl; en plus d'être utilisée en dichotomique et en continu (dans les modèles multiniveaux). Par contre, aux fins de la revue systématique tous les points de coupe ont été considérés.</p>
	<p><u>Albumine :</u></p> <p>L'albumine a été mesurée au Canada à partir d'échantillons de sérum congelés collectés à l'initiation, à 6 mois et un an, et qui ont été acheminés à Montréal. Les niveaux d'albumine sérique ont été mesurés à l'aide de QuantiChrom™ BCG Albumin Assay Kit (<i>BioAssay Systems</i>). Cet essai se base sur des principes de colorimétrie au cours duquel l'albumine s'associe avec le vert de bromocrésol pour former un complexe à un pH de 4.2, mesurable à 600 nm (Kannangai et al., 2008). Généralement, on considère un patient hypoalbuminémique lorsque les valeurs d'albumine sérique passent sous le seuil de 3.5 g/dl, alors que des niveaux en deçà de 2.5 g/dl indiquent une hypoalbuminémie cliniquement significative (Gatta et al., 2012). Les valeurs normales sont contenues entre 3.5 et 4.2 ou 4.5 g/dl selon les auteurs (Heymsfield et al., 1992, Alcock, 1999, Gatta et al., 2012).</p>
<p>Mesure de la fonction et réponse immunologique</p>	<p><u>CD4 :</u></p> <p>La mesure standard du taux de CD4 se fait à l'aide d'un FACS count (<i>Flow Cytometry Assay</i>). Pour les analyses du 2^{ème} article, la variable a été catégorisée de la façon suivante soit : < 100 cellules/mm³, 100-200 cellules/mm³, 200-350 et ≥ 350 cellules/mm³. Le seuil de 200 cellules/mm³ permet d'identifier les patients avec le plus grand risque de développer</p>

des IO et de progresser vers un stade SIDA (Phair et al., 1990, Hogg et al., 2001). La variable a été utilisée en continu aux fins de la modélisation (article 2).

Pour la revue systématique, tous les formats de la variable ont été considérés. C'est donc dire que tous les articles ayant pour variable dépendante le taux de CD4, le % de changement de CD4 ou l'échec immunologique ont été retenus pour la revue s'ils remplissaient les autres critères d'inclusion.

L'échec immunologique :

L'échec thérapeutique immunologique est défini par l'OMS comme une baisse de plus de 30 % du taux de CD4 par rapport au taux le plus élevé obtenu pour ce patient ou, une absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois (WHO, 2006). Par contre, l'échec immunologique a été défini de façon très variable selon l'auteur. Lors de la revue systématique, toutes les définitions ont donc été prises en compte (4^{ème} article). Tous les articles ayant l'échec immunologique comme variable dépendante, quoique soit la définition, et remplissant les critères d'inclusion de la revue ont été retenus.

Chapitre 5. Résultats

4.1. Article 1. *Fiabilité des mesures anthropométriques dans une cohorte prospective de patients initiant le TARVHA en Afrique de l'Ouest*

Titre: Reliability of anthropometric measures in a longitudinal cohort of patients initiating ART in West Africa

Auteurs : Maryline Sicotte, Marielle Ledoux, Maria-Victoria Zunzunegui,; Souleymane Ag Aboubacrine, Vinh-Kim Nguyen and the ATARAO group

État actuel de l'article : Cet article a été publié en ligne le 22 octobre 2010 dans la revue *BMC Medical Research Methodology* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2988008/pdf/1471-2288-10-102.pdf>).

Contribution de l'étudiante : L'étudiante a conceptualisé l'étude et supervisé la collecte de données. De plus, M.S. a fait toutes les analyses et a participé à la rédaction du manuscrit sous la supervision de Maria Victoria Zunzunegui en collaboration avec Marielle Ledoux et Vinh-Kim Nguyen.

Contribution des coauteurs : M.L. et M.V.Z. ont contribué à l'interprétation des résultats et à la révision du contenu scientifique. S.A.A. a coordonné l'étude de cohorte et participé à la supervision des études de fiabilité. V.K.N. a révisé l'article et initié la cohorte ATARAO.

Reliability of anthropometric measures in a longitudinal cohort of patients initiating ART in West Africa

Maryline Sicotte¹ §; Marielle Ledoux³; Maria-Victoria Zunzunegui^{1,2}, Souleymane Ag Aboubacrine⁴; Vinh-Kim Nguyen^{1,5} and the ATARAO group

1. Département de Médecine Sociale et Préventive, Faculté de Médecine, Université de Montréal,
2. Institut de Recherche en Santé Publique de l'Université de Montréal, Faculté de Médecine, Université de Montréal
3. Département de Nutrition, Pavillon Liliane-de-Stewart, Université de Montréal
4. Service de Médecine Interne, Hôpital National du Point G, Bamako, Mali
5. Axe de Recherche en Santé Mondiale, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CR-CHUM)

§Corresponding author

Abstract

Background

Anthropometric measurements are a non invasive, inexpensive, and suitable method for evaluating the nutritional status in population studies with relatively large sample sizes. However, anthropometric techniques are prone to errors that could arise, for example, from the inadequate training of personnel. Despite these concerns, anthropometrical measurement error is seldom assessed in cohort studies. We describe the reliability and challenges associated with measurement of longitudinal anthropometric data in a cohort of West African HIV+ adults.

Methods

In a cohort of patients initiating antiretroviral treatment in Mali, we evaluated nutritional status using anthropometric measurements (weight, height, mid-upper arm circumference, waist circumference and triceps skinfold). Observers with no prior experience in the field of anthropometry were trained to perform anthropometrical measurements. To assess the intra- and inter-observer variability of the measurements taken in the course of the study, two sub-studies were carried out: one at the beginning and one at the end of the prospective study. Twelve patients were measured twice on two consecutive days by the same observer on both study occasions. The technical error of measurement (TEM) (absolute and relative value), and the coefficient of reliability (R) were calculated and compared across reliability studies.

Results

According to the R and relative TEM, inter-observer reliabilities were only acceptable for height and weight. In terms of intra-observer precision, while the first and second anthropometrists demonstrated better reliability than the third, only height and weight measurements were reliable. Looking at total TEM, we observed that while measurements remained stable between studies for height and weight, circumferences and skinfolds lost precision from one occasion to the next.

Conclusions

Height and weight were the most reliable measurements under the study's conditions. Circumferences and skinfolds demonstrated less reliability and lost precision over time, probably as a result of insufficient supervision over the entire length of the study. Our results underline the importance of a

Careful observer's selection, good initial preparation, as well as the necessity of ongoing training and supervision over the entire course of a longitudinal nutritional study. Failure to do so could have major repercussions on data reliability and jeopardize their utilization.

Background

Malnutrition is an enduring preoccupation in sub-Saharan Africa. Despite its prevalence, few studies have examined its impact on disease progression and the treatment of prevailing health issues such as HIV. In this context, we have investigated the nutritional status of HIV+ patients initiating antiretroviral treatment (ART) in West Africa. Anthropometric measurements are useful tools for the detection of deviations from normal nutritional status [1]. They also provide indications concerning lean body mass (LBM) and fat mass (FM). Variations of LBM and FM in quantities and distributions can be used as indicators of the global nutritional status [2]. Body mass index (BMI) (kg/m^2) has been used as a marker of the global nutritional state, and chronic energy deficiency; and is useful for comparison across populations [3, 4]. Mid-upper arm circumference (MUAC) is a better indicator of peripheral muscle and subcutaneous tissue wasting than BMI [5]. Its use has been proposed to replace or complement BMI in instances of humanitarian crises or emergencies [6]. Both markers have been associated with disease progression, risk of opportunistic infections and mortality before and after ART initiation among HIV patients [7-14]. Furthermore, since the advancement of ART, side effects affecting fat distribution from the limbs to the face, neck, back and abdominal regions such as lipodystrophy and lipoatrophy have been on the rise [15, 16]. Anthropometric measurements indicative of lipid redistribution, such as skinfolds, hip and waist circumference, could be useful to document such manifestation.

Reliability of anthropometric data

Despite offering many benefits (low costs, easy to perform, little equipment required), anthropometric techniques can be problematic due to their vulnerability to measurement errors and lack of reliability. Unreliability can be broken down into two components: 1) imprecision, referring to the measurement error variance due to intra- and inter-observer variability; and 2) undependability, a function of physiological variation, such as biological factors, that may influence the reproducibility of the measure [17, 18]. Imprecision can arise from inadequate or improper training of personnel, difficulties in measurement of certain anthropometric characteristics such as skinfolds, and

instrumental or technical errors. It remains the greater concern in anthropometry [19, 20]. Imprecision can be especially problematic in large epidemiological studies that require multiple observers or that employ anthropometrists with little experience. The technical error of measurement (TEM) is often employed to evaluate anthropometric measure imprecision. TEM is the standard deviation between repeated measurements taken independently by one observer (intra-observer) or between measurements performed by multiple anthropometrists (inter-observer) [21]. It uses the same units as the variable under consideration and can be employed in the calculations of confidence intervals [22]. In longitudinal studies, TEM may be used as an estimator of the proportion of the difference between two longitudinal measurements attributable to measurement error [18]. To facilitate the comparison of TEMs between anthropometric measurements or populations, conversion of absolute TEM to a relative TEM (%TEM) is often used. Since TEM varies with age and with certain population characteristics, it can be difficult to determine acceptable levels. Alternatively, the reliability coefficient (R) can be used to compare anthropometric values in population studies [17]. R is the proportion of between-subject variance that is free from measurement error. It can be used to compare the relative reliability of different anthropometric methods between age groups [18]. The inter-observer reliability (R_{inter}) and intra-observer reliability (R_{intra}) can be calculated using TEM or %TEM. R and %TEM are related through the coefficient of variability (CV). R and %TEM thus illustrate different aspects of imprecision. While anthropometric measurement errors have been examined in studies held in developed countries, the occurrence and extent of such errors have not always been systematically assessed in studies held in resource-limited countries. In such contexts, operational requirements for reliable data collection may be more difficult to meet, partly due to the scarcity of trained personnel and the greater challenges associated with data collection supervision.

Our objective was to evaluate the reliability of longitudinal anthropometric measurements collected in the context of a one-year cohort study of patients initiating ART in West Africa and to document the challenges associated with this measurement process. More specifically, we aimed at assessing measurement error of anthropometric data at the beginning and end of the cohort study, to evaluate the proportion of the longitudinal change that would be attributable to that error, and to determine whether reliability was adequate to allow anthropometric data usage in longitudinal analyses. Finally, we hoped to identify early indications of reliability issues that could benefit future longitudinal anthropometric studies held in similar contexts.

Methods

Study context

Two reliability studies were conducted in parallel to a one-year multi-centric cohort of 273 patients initiating ART in Mali. For each participating site, one observer was hired to collect data and perform anthropometric measurements. Observer 1 was a medical doctor with theoretical knowledge of anthropometry. Observers 2 and 3 had experience in conducting surveys, but none in anthropometry. All observers received initial training, which was supplemented with written instructions and practice every two weeks for the initial three months of the study.

Study design

The two reliability studies were performed at three months (study A) and 18 months (study B) following cohort study initiation. On both occasions, 12 men and women were recruited from support groups for people living with HIV (PLWHIV). For each participant, weight, height, MUAC, triceps skinfold (TS), and waist circumference (WC) were measured by all three observers. For both reliability study, each participant was measured twice by each observer; once each day, on two consecutive days at approximately the same time of day. Heterogeneity of morphological traits among the participants was sought out. Volunteer characteristics were within the following ranges: age, 18-65; height, 152-186 cm; weight 41.5-99.4 kg; MUAC 21.3-40.6 cm; TS 4.50- 64.67 mm; and WC, 63-110 cm. The variability observed among study participants fell within the range observed in cohort members. Each observer was required to conduct and record his/her own measurements independently. Recorded measurement sets were kept concealed by each individual observer until the study end. The purpose and benefits of the study were explained to participants beforehand. They received monetary compensation for their participation. Confidentiality was maintained across the studies and analyses. Approval for this study was obtained from the ethical committees of the National Institute of Public Health Research in Mali and the Montreal University Hospital Center (CHUM).

Anthropometric measurements

Body weight was measured in kilograms accurate to the closest gram using an eye-level mechanical balance beam with sliding counterweights (*Detecto*). Height was measured to the nearest 0.5 cm using the scale's stadiometer. The same scale and stadiometer were used by all observers. The scale was calibrated at the beginning of the day before initiating measurements. TS were measured to the nearest 0.5 mm on the right side of the body using

a *Slim Guide Skinfold* caliper. Skinfold measurement was repeated three times and averaged for error estimation. MUAC was measured at the mid-point between the uppermost edge of the posterior border of the acromion process and the tip of the olecranon process. A mark was made on the skin at this position and circumference was measured horizontally. WC was measured at the level of the uppermost limits of the ileum. Marks were made on the skin at these locations and circumference was measured horizontally. Both circumferences were calculated to the closest 1 mm using a non-stretchable, flexible vinyl *Gulick* measuring tape. The tape was spring loaded to offer a high level of accuracy with consistent tension. Neither the tapes, calipers, nor stadiometer were calibrated.

Statistical analysis

TEM is commonly used to evaluate the imprecision of measurements taken by different observers on the same subject (inter-observer error) or between repeated measures performed on different occasions of the same subject by the same observer (intra-observer error) [17, 18] (see *appendix I for equations*). As indicated in the literature, acceptable TEM values should be of the order of 0.1 kg for weight, 3 mm for height and 2 mm for girth (limbs) [23]. Using the best and worse TEM per observer or study occasion we calculated 95% confidence intervals (CI) [18, 23, 24]. To compare TEM across anthropometric measurements or study occasions, we converted the absolute TEM to % TEM [21]. Acceptable %TEM levels were 5% or less for skinfolds, and 1% for other anthropometrical measures [25]. While %TEM allows for comparison of different anthropometric measures, it provides no information for comparison between studies using more than two observers or in which intra- and interobserver TEM are calculated [18]. Total TEM is preferred in those instances. Finally, when looking at R, R values > 0.95 were sought [26]. Independent-samples t-test was used to compare study populations. Calculations were done with Excel 2003 and SPSS 17.0.

Results

On both study occasions (A and B), 12 adult subjects were recruited through support groups for people living with HIV. However in study B, one of the participants did not return on the second day and analyses had to be restricted to the 11 returning patients. No significant differences were found between the two study populations except for MUAC and WC variance which was smaller in study B. For cultural reasons, it was not feasible to measure hip circumference and, in some instances, WC, as patients felt uncomfortable about exposing those areas. Consequently, WC analyses in study B only

included seven patients. Finally, comparisons of anthropometric characteristics between participants in our reliability and cohort studies indicated that the former had slightly, but significantly, higher weight, arm and hip circumferences compared to our cohort participants (*data not shown*).

Inter observer reliability

The coefficient of variability, inter-observer absolute and relative TEM as well reliability coefficients for each anthropometric measurement on both study occasions are shown in Table 1. Based on accepted error standards, %TEM for weight and height were considered acceptable in most instances. This was not the case for MUAC and WC %TEM which were frequently between 2.5 and 3%. As for skinfolds, levels of %TEM were more than 10 times above the acceptable standards indicating very poor reliability. According to the reliability coefficient, height and weight inter-observer variability were acceptable in both studies. However, MUAC and WC inter-observer reliability went from being acceptable in the first study to unacceptable in the second study. Finally, TS precision was poor at all times. There was no general trend in the absolute or relative TEM between study A and study B, or between the first and the second day of each study. However, drops of the reliability coefficient below the 0.95 cutoff were more frequent in the second study especially for circumference measurements. Indeed, while MUAC and WC appeared reliable, according to R, in study A; they both had lost precision at the time of study B.

Intra observer reliability

Analysis of intra-observer %TEM showed that only height and weight met acceptability standards in some instances (Table 2). This was not the case for circumference and skinfold measurements which did not demonstrate acceptable reliability at any time. Similar observations were made about R. However, as observed in Table 1, there was a diminution in precision, based on R, at the time of study B. This was especially true for TS and WC. Furthermore, observer 3 performed rather poorly on almost every anthropometric measurement and on both study occasions as indicated by the relative TEM and reliability coefficient. This is indicative of the observer's lack of consistency when executing the measurements. Overall, observer 2 appeared to be the most precise.

Total variability between sub-studies

Based on % total TEM, our results indicated that height was the only reliable measurement, which held true on both study occasions (Table 3). When examining reliability coefficients, we observed

that R remained above the 0.95 cutoff for height and weight in both studies. This was not the case for MUAC and WC. For these measurements, reliability, as indicated by R, was considered acceptable in the initial study. There was, however, a noticeable drop in precision at the time of study B. In the course of the second study, % total TEM notably increased and R decreased dramatically especially for MUAC and WC. Total TEM of TS was quite poor in both study occasions indicating mediocre precision of that variable as measured in our study.

TEM utility and implication for the cohort study

As indicated by TEM fluctuations between studies, measurement error varies through time. In longitudinal studies such as our cohort study, knowledge of TEM can be used to evaluate whether the difference between two longitudinal measurements is a true difference or an artifact resulting from measurement error. We used the best and worst TEM per observer or study occasion to evaluate the proportion of the difference between two measures that could be attributable to measurement error (Table 4). To do so, six month weight and MUAC gain reported in similar cohorts were used [27, 28]. In the best case, 50.5 to 65% of a 2.8 kg six-month weight gain could be attributable to intra-observer error if it had been observed in our studies. In the worst case, up to 223.7% (observer 3) could have been interpreted as being attributable to measurement error (Table 4). As for MUAC, even in the best case scenario, between 97 and 135.8% of the six-month gain could have been the result of intra-observer measurement error. Overall, a six-month weight gain of 2.8 kg would have been measured without undue imprecision only if measurements had been performed by observer 1 or 2. If similar weight increments had been observed in our study, we would have had to conclude that, at best 67.3% of that gain could be attributable to total TEM. In the worse scenario, six-month weight gain could have been interpreted as consisting at 172.1% of total TEM.

Discussion

Three main observations could be drawn from our data. First, height and weight were the only reliable anthropometric measures either from an intra- or inter-observer perspective. Second, MUAC and WC were mostly imprecise while skinfolds demonstrated very poor reliability independently of the imprecision measure used. Third, we observed a reduction of the overall reliability of all measures between the first and second study. Comparison of our results to previously published TEM and R values indicated that while weight, MUAC and WC fell within the range of formerly reported inter-

observer values, height and TS did not [18]. Both variables have been measured with greater imprecision in our studies than in earlier investigations. Evaluation of intra-observer TEM similitude to previous reports indicated that our observers performed very variably in comparison to previous reports. Weight was the only measure for which all of our observers' TEM fell outside the range of previously reported intra-observer error values [18]. This was somewhat surprising considering that weight seemed to be the most reliable variable. Comparison of total TEM data to maximum reference values reported in the literature indicated that weight was the only measurement for which our results remained below the maximum acceptable TEM on both study occasions; height was only acceptable in study B. Total TEMs for all other measurements were above the suggested maximum acceptable total TEM [26].

The unreliability of the data collected in the course of our investigation parallels results obtained in similar circumstances (large epidemiologic studies employing recently trained anthropometrists with limited experience)[18]. However these studies were conducted in developed countries. Moreover, the lesser vulnerability of weight and height to imprecision, as observed here, has been frequently documented [29]. Those measures implicate less subjective appreciation than that of circumferences and skinfold; the reliability of the latter being often problematic in large epidemiological study [18].

As reported by Ross et al. (1994), we noticed considerable variability in the R- %TEM relationship [30]. In that, a lower %TEM was not consistently associated with a higher R. Indeed, in some instances we noticed that a low %TEM was associated with a high reliability coefficient ($R > 0.95$). This could be due to R being a function of the measure's CV. It suggests that when working with a more homogenous study population, a high R can be associated with a smaller %TEM. A reverse association would be observed when dealing with greater heterogeneity as illustrated in Table 2. In looking at the CV of WC, we observed a decrease between the first and second study by almost half. Consequently, for similar errors of measurement, R was deemed unacceptable in study B but not in study A.

Limitations and challenges

As mentioned by many authors, standardization, training in anthropometric measurement and regular quality control are important prerequisites to insure quality and reliability of the data [29]. In resource-limited settings, these requirements may be more difficult to meet [31]. Indeed, in our cohort study, anthropometric assessment requirements, such as observer training and data collection

supervision, were revealed to be more challenging to implement than first conceptualized. First, due to contextual and logistical limitations, it was impossible to find a nutritionist with experience in anthropometry to act as a reference and vigilant, or to hire trained observers in anthropometry. Second, though the training given to the observers was quite intensive before cohort initiation and repeated every two weeks during the first three months of the cohort study (at the end of which we held study A), it could not be maintained thereafter.

Study B was conducted after 15 months of drought in terms of training and data collection supervision; a gap which probably contributed to the decrease in precision. Lastly, early data had indicated reliability issues with observer 3 and concerns about the observer's capacity to perform at the job at hand. These warnings should have been better taken into account as it later revealed impossible, for political and legal reasons, to replace the observer.

Unreliability may have arisen from the tools used to perform anthropometry. More complex instruments such as calipers, are associated with greater equipment bias than tapes, for example. However, the degree of inaccuracy resulting from these instruments was not assessed in the course of our study. While the same brand of instruments was used by each observer, the wear-and-tear that could have affected the precision of each tool (especially calipers) was probably uneven [32, 33]. Furthermore, differences in degree of compression and size of measurement are known to vary between calipers from the same manufacturer [18]; differences that we did not assess. However, the type of balance, stadiometer and measuring tape used in our study were standard and required little or no calibration. We believe that little variability could have originated from these instruments. On the other hand, more accurate calipers such as *Lange* could have been preferred. For these reasons, generalizability of the conclusions concerning skinfolds may be limited to studies using *Slim Guide* calipers.

Finally, errors in anthropometry can also be attributed to alterations in the composition and physical properties of tissues [29]. It is possible, for example, that variations in the state of hydration and nourishment may have occurred between study days and modified certain parameters such as weight. However, those variations were probably minute since weight measurements appeared to be reliable in our study.

Our results clearly indicated reliability issues with MUAC, WC and TS which will limit their utilization in longitudinal analyses. The lack of a true reference measure, for comparison purposes, will not allow adjustment for the errors in exposure assessments [34-36]. However, utilization of biased

measures could lead to a patient's misclassification into the wrong exposure category, leading authors to draw erroneous conclusions. Finally, while the sample size used was small and heterogeneous, it was nonetheless almost identical to that used in the methodology used in previous studies [18, 29, 37].

Conclusion

Our results indicate that height and weight are the only measures sufficiently reliable to be used in future analyses in this study. The reliability of these measurements, and indirectly of BMI, is reassuring since BMI is a useful tool to detect chronic energy deficiency [4, 38] and has also been proposed as an indicator of HIV progression in developing countries [14]. Our data suggest that the value of this prognostic tool would probably be reliable even when employing observers with little experience, as reported here.

On the other hand, the unreliability of MUAC and WC would probably lead to a misclassification bias and erroneous conclusions if used in further analyses. This is unfortunate since MUAC can be a useful tool to detect malnutrition under certain circumstances[6]. MUAC measurement requires little material and no calibration is necessary, making it ideal for nutritional assessment in remote regions. MUAC can be used as a proxy of BMI and may be a better indicator of lean body mass depletion [5]. However, as indicated here, the greater requirement for sustained training (compared with the measurement of height and weight) would jeopardize its usefulness in a context where trained supervisors and constant training are not accessible.

Although skinfolds may be considered by some authors as a good field technique[39] and best at estimating body fat[40], they are also recognized for their high vulnerability to imprecision, as demonstrated here. Consequently, would only recommend their use if continuous training and evaluation opportunities are available. Looking at the decline in reliability across studies (A and B), we can imagine that it could have been prevented by ongoing training between the studies. We thus strongly recommend that the following key elements be met to insure successful and reliable data collection: 1) Researchers should select and screen out observers carefully before study initiation to insure their capacity to follow protocols and execute the task at hand. It might later reveal itself as difficult to fire an unsuitable observer. Although this goes beyond the scope of this paper, we suggest investigating national employment laws before hiring local observers; 2) Observers should receive intensive initial training with an early evaluation of reliability and performance of anthropometric measurements. This preliminary phase should be followed by frequent updates, calibration checkups,

combined with measurement reliability assessments (comparing the observer's measurement to that of a nutritionist acting as a gold standard) during the entire course of the study; and 3) Data collection should be carefully supervised throughout the entire length of the study. The availability of an 'expert' in anthropometry may be crucial not only during the training process but also during data collection supervision. By comparing the data gathered to that of a gold standard, it could be possible to 'calibrate' for the bias due to errors in exposure measurement [34]. We would like to stress that the difficulties we encountered in terms of staff training and execution of correct measurements are independent of the contextual setting. Similar problems are commonly encountered in high-income settings, but resources are more readily available in such contexts.

Abbreviations

ART (Antiretroviral treatment); BMI (Body mass index); CI (Confidence interval); HIV (Human immunodeficiency virus); LBM (Lean body mass); FM (Fat mass); MUAC (Mid-upper arm circumference); PLWHIV (People living with HIV); TEM (Technical error of measurements); TS (Triceps skinfold); WC (Waist circumference).

Competing interests

We are not aware of any conflicts of interest.

Authors' contributions

M.S. wrote the paper, performed the analyses and interpreted the results. M.L. and M.V.Z. contributed to the interpretation of results and paper revision. S.A.A. coordinated the reliability and cohort studies. V.K.N. revised the paper and initialized the cohort study. All authors have seen and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank the ATARAO observers who took part in these studies. This research was funded by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR/IRSC) (HCP 82161).

References

1. Cameron N: **Measurement Issues Related to the Anthropometric Assessment of Nutritional Status.** In *Anthropometric Assessment of Nutritional Status*. Edited by Himes JH. New York, NY: Wiley-Liss, Inc.; 1991.
2. Gibson RS: *Principles of Nutritional Assessment*. New York, NY: Oxford University Press; 2005.
3. Forbes GB: **Body Composition: Influence of Nutrition, Physical Activity, Growth and Aging.** In *Modern Nutrition in Health and Disease*. Edited by Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross CA. Williams & Wilkins; 1999.
4. Shetty PS, James WP: **Body mass index. A measure of chronic energy deficiency in adults.** *FAO Food Nutr Pap* 1994, **56**:1-57.
5. James WP, Mascie-Taylor GC, Norgan NG, Bistran BR, Shetty PS, Ferro-Luzzi A: **The value of arm circumference measurements in assessing chronic energy deficiency in Third World adults.** *Eur J Clin Nutr* 1994, **48**(12):883-894.
6. Ferro-Luzzi A, James WP: **Adult malnutrition: simple assessment techniques for use in emergencies.** *Br J Nutr* 1996, **75**(1):3-10.
7. Maas JJ, Dukers N, Krol A, van Ameijden EJ, van Leeuwen R, Roos MT, de Wolf F, Coutinho RA, Keet IP: **Body mass index course in asymptomatic HIV-infected homosexual men and the predictive value of a decrease of body mass index for progression to AIDS.** *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998, **19**(3):254-259.
8. van der Sande MA, Schim van der Loeff MF, Aveika AA, Sabally S, Togun T, Sarge-Njie R, Alabi AS, Jaye A, Corrah T, and Whittle HC: **Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, **37**(2):1288-1294.
9. Castetbon K, Kadio A, Bondurand A, Boka Yao A, Barouan C, Coulibaly Y, Anglaret X, Msellati P, Malvy D, Dabis F: **Nutritional status and dietary intakes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected outpatients in Abidjan, Cote D'Ivoire, 1995.** *Eur J Clin Nutr* 1997, **51**(2):81-86.
10. Castetbon K, Anglaret X, Toure S, Chene G, Ouassa T, Attia A, N'Dri-Yoman T, Malvy D, Salamon R, Dabis F: **Prognostic value of cross-sectional anthropometric indices on short-term risk of mortality in human immunodeficiency virus-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire.** *Am J Epidemiol* 2001, **154**(1):75-84.

11. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R: **The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy.** *HIV Med* 2006, **7**(5):323-330.
12. Kelly P, Zulu I, Amadi B, Munkanta M, Banda J, Rodrigues LC, Mabey D, Feldman R, Farthing MJ: **Morbidity and nutritional impairment in relation to CD4 count in a Zambian population with high HIV prevalence.** *Acta Trop* 2002, **83**(2):151-158.
13. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, Abo Y, Salamon R, Bissagnene E, Seyler C, Eholie S, Anglaret X: **Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV infected adults in West Africa.** *Aids* 2007, **21**(18):2483-2491.
14. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, Ferradini L, Balkan S, Pujades M, Fontanet A: **Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries.** *Aids* 2009, **27**(7):853-861.
15. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS: **Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection.** *Cmaj* 2004, **170**(2):229-238.
16. Castleman T, Seumo-Fosso E, Cogill B. Food and Nutrition Implications of Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings. Food and Nutritional Technical Assistance. Technical Note No. 7. 2004.
17. Mueller WH, Martorell R: **Reliability and accuracy of measurement.** In *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Edited by Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Champlain, IL1988. p. 83-86.
18. Ulijaszek SJ, Kerr DA: **Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status.** *Br J Nutr* 1999, **82**(3):165-177.
19. Hass JD, Flegal KM: **Anthropometric measurements.** In *Nutrition and cancer: Etiology and treatment*. Edited by Newell GR, Ellison NM. New York: Rowan Press; 1981.
20. Cameron N: **The methods of axiological anthropometry.** In *Human growth, a comprehensive treatise: Vol 3 Methodology ecological, genetic and nutritional effects on growth*. Edited by Falkner F, Tanner VM. New York: Plenum Press; 1986. p. 3-46.
21. Norton K, Olds T: *Anthropometrica*. Sydney: University of New South Wales Press; 1996.
22. Pederson D, Gore C: **Anthropometry Measurement Error.** In *Anthropometrica*. Edited by Norton K, Olds T. UNSW Press; 1996.

23. Norton K, Marfell-Jones M, Whittingham N, Kerr D, Carter L, Saddington K, Gore C: **Anthropometric Assessment Protocols**. In *Physiological Tests for Elite Athletes: Australian Sports Commission*. Edited by Gore CJ. 2000. p. 66-85.
24. Frisancho AR: *Anthropometric standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press; 1990.
25. Gore CJ: *Physiological tests for elite athletes/Australian Sport Commission*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2000.
26. Ulijaszek SJ, Lourie JA: **Intra- and inter-observer error in anthropometric measurement**. In *Anthropometry: the Individual and the Population*. Edited by Ulijaszek SJ, Mascie-Taylor GC. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
27. Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Kambugu A, Bakeera-Kitaka S, Semitala F, Mwebaze-Songa P, Castelnuovo B, Schaefer P, Spacek LA, Gasasira AF, Katabira E, Colebunders R, Quinn TC, Ronald A, Thomas DL, Kekitiinwa A: **Predictors of long term viral failure among Ugandan children and adults treated with antiretroviral therapy**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, **46**(2):187-193.
28. Saghayam S, Kumarasamy N, Cecelia AJ, Solomon S, Mayer K, Wanke C: **Weight and body shape changes in a treatment-naive population after 6 months of nevirapine-based generic highly active antiretroviral therapy in South India**. *Clin Infect Dis* 2007, **44**(2):295-300.
29. Klipstein-Grobusch K, Georg T, Boeing H: **Interviewer variability in anthropometric measurements and estimates of body composition**. *Int J Epidemiol* 1997, **26** Suppl 1:S174-180.
30. Ross WD, Kerr DA, Carter JEL, Ackland TR, Bach TM: **Anthropometric techniques: precision and accuracy**. In *Kinanthropometry in Aquatic Sports: A Study of World Class Athletes*. Edited by Carter JEL, Ackland TR. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1994. p. 158-173.
31. Van den Broeck J, Mackay M, Mpontshane N, Kany Kany Luabeya A, Chhagan M, Bennish ML: **Maintaining data integrity in a rural clinical trial**. *Clin Trials* 2007, **4**(5):572-582.
32. Ward R, Anderson G: **Examination of the skinfold compressibility and skinfold thickness relationship**. *American Journal of Human Biology* 1993, **5**:541-548.
33. Gore CJ, Woolford SM, Carlyon RG: **Calibrating skinfold calipers**. *J Sports Sci* 1995, **13**(4):355-360.
34. Kaaks R, Plummer M, Riboli E, Esteve J, van Staveren W: **Adjustment for bias due to errors in exposure assessments in multicenter cohort studies on diet and cancer: a calibration approach**. *Am J Clin Nutr* 1994, **59**(1 Suppl):245S-250S.

35. Wacholder S, Armstrong B, Hartge P: **Validation studies using an alloyed gold standard.** *Am J Epidemiol* 1993, **137**(11):1251-1258.
36. Rosner B, Willett WC, Spiegelman D: **Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for systematic within-person measurement error.** *Stat Med* 1989, **8**(9):1051-1069; discussion 1071-1053.
37. Fuller NJ, Jebb SA, Goldberg GR, Pullicino E, Adams C, Cole TJ, Elia M: **Interobserver variability in the measurement of body composition.** *Eur J Clin Nutr* 1991, **45**(1):43-49.
38. Ferro-Luzzi A, Sette S, Franklin M, James WP: **A simplified approach of assessing adult chronic energy deficiency.** *Eur J Clin Nutr* 1992, **46**(3):173-186.
39. Norgan NG: **Laboratory and field measurements of body composition.** *Public Health Nutr* 2005, **8**(7A):1108-1122.
40. Fuller NJ, Jebb SA, Laskey MA, Coward WA, Elia M: **Four-component model for the assessment of body composition in humans: comparison with alternative methods, and evaluation of the density and hydration of fat-free mass.** *Clin Sci (Lond)* 1992, **82**(6):687-693.

Table 1. Inter-observer TEM, %TEM and reliability coefficient by study occasion and anthropometric measure

	CV	TEM	%TEM	R
Study A				
Height				
Day 1	0.05	0.90	0.53	0.98
Day 2	0.05	1.64	0.98	0.96
Weight				
Day 1	0.23	0.97	1.37	0.99
Day 2	0.23	0.30	0.43	0.99
MUAC				
Day 1	0.17	0.73	2.53	0.98
Day 2	0.17	0.43	1.48	0.99
TS				
Day 1	0.64	17.6	83.7	0.00
Day 2	0.62	4.61	18.8	0.91
WC				
Day 1	0.14	2.05	2.44	0.97
Day 2	0.14	2.34	2.78	0.96
Study B				
Height				
Day 1	0.05	0.53	0.32	0.99
Day 2	0.05	1.91	1.15	0.95
Weight				
Day 1	0.20	0.50	0.76	0.99
Day 2	0.20	0.42	0.62	0.99
MUAC				
Day 1	0.12	1.30	4.59	0.84
Day 2	0.10	0.76	2.69	0.93
TS				
Day 1	0.62	14.3	62.3	0.00
Day 2	0.59	14.4	58.2	0.00
WC				
Day 1	0.07	2.29	2.83	0.82
Day 2	0.06	1.98	2.33	0.86

TEM: Technical error of measurement

CV: Coefficient of variability

MUAC: Mid-upper arm circumference

TS: Triceps skinfold

Table 2. Intra-observer TEM, %TEM and reliability coefficient by study occasion and anthropometric measure

	CV	TEM	%TEM	R
Observer 1				
Height				
<i>Study A</i>	0.04	0.62	0.37	0.99
<i>Study B</i>	0.05	0.53	0.32	0.99
Weight				
<i>Study A</i>	0.23	0.84	1.18	0.99
<i>Study B</i>	0.19	0.66	0.99	0.99
MUAC				
<i>Study A</i>	0.18	0.35	1.21	0.99
<i>Study B</i>	0.11	1.66	5.78	0.73
TS				
<i>Study A</i>	0.64	4.06	16.0	0.94
<i>Study B</i>	0.40	1.09	10.2	0.94
WC				
<i>Study A</i>	0.14	1.22	1.46	0.99
<i>Study B</i>	0.08	1.64	1.95	0.94
Observer 2				
Height				
<i>Study A</i>	0.05	0.90	0.53	0.99
<i>Study B</i>	0.05	0.52	0.32	0.99
Weight				
<i>Study A</i>	0.23	0.51	0.71	0.99
<i>Study B</i>	0.20	0.58	0.87	0.99
MUAC				
<i>Study A</i>	0.17	0.51	1.77	0.99
<i>Study B</i>	0.11	0.36	1.27	0.99
TS				
<i>Study A</i>	0.59	2.65	10.6	0.97
<i>Study B</i>	0.60	4.67	17.2	0.92
WC				
<i>Study A</i>	0.14	2.01	2.41	0.97
<i>Study B</i>	0.09	3.33	4.08	0.79
Observer 3				
Height				
<i>Study A</i>	0.05	2.07	1.22	0.94
<i>Study B</i>	0.05	1.00	0.60	0.97
Weight				

	<i>Study A</i>	0.23	0.65	0.93	0.99
	<i>Study B</i>	0.20	2.26	3.36	0.97
MUAC					
	<i>Study A</i>	0.17	0.49	1.71	0.99
	<i>Study B</i>	0.11	0.69	2.45	0.95
TS					
	<i>Study A</i>	0.63	4.92	22.2	0.88
	<i>Study B</i>	0.26	2.75	8.22	0.90
WC					
	<i>Study A</i>	0.15	1.45	1.71	0.99
	<i>Study B</i>	0.06	2.04	2.49	0.80

TEM: Technical error of measurement

CV: Coefficient of variability

MUAC: Mid-upper arm circumference

TS: Triceps skinfold

WC: Waist circumference

Table 3. Comparison of total TEM between studies*

	Total TEM	% Total TEM	R
Height			
<i>Study A</i>	1.62	0.96	0.96
<i>Study B</i>	0.89	0.54	0.99
Weight			
<i>Study A</i>	1.18	1.68	0.99
<i>Study B</i>	1.49	2.24	0.99
MUAC			
<i>Study A</i>	0.86	2.98	0.97
<i>Study B</i>	1.67	5.93	0.74
TS			
<i>Study A</i>	18.1	85.9	0
<i>Study B</i>	14.6	63.8	0
WC			
<i>Study A</i>	2.05	3.10	0.95
<i>Study B</i>	3.35	4.14	0.61

* Results are presented only for the first day of each study

Table 4. 95% confidence intervals for imprecision based on previously reported 6-month weight and MUAC gain

	6 m gain	Best case		Worst case	
		TEM	% gain represented by ± 2 TEM	TEM	% gain represented by ± 2 TEM
Weight (kg)	2.8*				
	Obs. 1 (intra)	0.66	65.3	0.84	83.2
	Obs. 2 (intra)	0.51	50.5	0.58	57.4
	Obs. 3 (intra)	0.65	64.3	2.26	223.7
	Inter	0.30	29.7	0.97	96.0
	Total‡	0.68	67.3	1.74	172.1
MUAC (cm)	1†				
	Obs. 1 (intra)	0.35	97.0	1.66	460.1
	Obs. 2 (intra)	0.36	99.8	0.51	141.4
	Obs. 3 (intra)	0.49	135.8	0.69	191.3
	Inter	0.43	119.2	1.30	360.3
	Total‡	0.77	213.6	1.57	435.1

* Obtained from Saghayam *et al.* (2007)

† Obtained from Kanya *et al.* (2007)

‡ Total TEM calculated using best or worse intra- and inter-TEM as indicated in table 4

4.2. Article 2. *Statut nutritionnel dans deux cohortes de patients infectés au VIH initiant le TARVHA en Afrique de l'Ouest*

Titre: Determinants of nutritional status in two cohorts of HIV+ patients initiating HAART in West Africa

Auteurs : Maryline Sicotte, Chantal Bemeur, Assane Diouf, Vinh-Kim Nguyen, et Maria Victoria Zunzunegui

État actuel de l'article : Cet article a été accepté en janvier 2015 pour publication dans *Journal of Health, Population and Nutrition* – date de publication à venir.

Contribution de l'étudiante : L'étudiante a participé à la conceptualisation de l'étude et supervisé la collecte de données au Mali. De plus, M.S. a fait toutes les analyses et a grandement contribué à la rédaction du manuscrit sous la supervision de Maria Victoria Zunzunegui, en collaboration avec Chantal Bemeur et Vinh-Kim Nguyen.

Contribution des coauteurs : C.B. et M.V.Z. ont contribué à l'interprétation des résultats et à la révision du contenu scientifique. A.D. a coordonné l'étude de cohorte Sénégalaise et révisé l'article. V.K.N. a initié la cohorte ATARAO et révisé le manuscrit.

Title: Nutritional status of HIV-infected patients during the first year HAART in two West African cohorts

Authors:

Maryline Sicotte, M.D./Ph.D. candidate, Montreal University and Research Center of the Montreal University Hospital Center (CRCHUM)^{1,2,5}

Chantal Bemeur, Dt.P., Ph.D., Montreal University and Research Center of the Montreal University Hospital Center (CRCHUM)^{1,3}

Assane Diouf, M.D./Ph.D. candidate, Fann University Hospital Center, and School of Public Health, Montreal University, Montreal, Canada^{2,4}

Maria Victoria Zunzunegui, Ph.D., Montreal University and Research Center of the Montreal University Hospital Center (CRCHUM)^{1,2,5}

Vinh-Kim Nguyen, M.D./Ph.D., Montreal University and Research Center of the Montreal University Hospital Center (CRCHUM)^{1,2,6} *for the ATARAO initiative*

In collaboration with the ANRS 1290/1215 Study Group, Dakar, Senegal

Abstract

Objective: To examine the association between nutritional markers at initiation and during follow up in two different cohorts of HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy (HAART) in West Africa.

Methods: The ATARAO study was a one year prospective study carried in Mali. It consisted of a sample of consecutive patients initiating HAART in one of four participating centers during that period. Data were collected at time of treatment initiation (baseline) and every 3 months thereafter. The ANRS 1290 study followed Senegalese patients recruited in similar conditions. Bivariate analyses were used to identify nutritional and immunological covariates of malnutrition at baseline. Longitudinal trajectories of body mass index, hemoglobin and albumin, and their associated factors, were evaluated using mixed linear models.

Results: In ATARAO, 250 participants were included in the analyses; of which, 36% had a BMI < 18.5 kg/m², nearly 60% were anemic and 47.4% hypoalbuminemic at time of treatment initiation. At baseline, low hemoglobin, hypoalbuminemia and low CD4 levels were associated with a BMI < 18.5 kg/m². Similarly, low BMI, low albumin and low CD4 counts were linked to anemia; while, hypoalbuminemia was associated with low hemoglobin levels and CD4 counts. In ANRS, out of the 372 participants included in our analyses, 31% had a low BMI and almost 70% were anemic. At baseline, low BMI was associated with low hemoglobin levels and CD4 counts, while anemia was associated with low CD4 counts and female sex. While treatment contributed to early gains in BMI, hemoglobin and albumin in the first 6 months of treatment, initial improvements plateaued or subsided thereafter. Despite HAART, malnutrition persisted in both cohorts after one year, especially in those who were anemic, hypoalbuminemic or had a low BMI at baseline.

Conclusion: In ATARAO and ANRS, malnutrition was common across all indicators (BMI, hemoglobin, albumin) and persisted despite treatment. Low BMI, anemia and hypoalbuminemia were associated with attrition, and with a deficient nutritional and immunological status at baseline, as well as during treatment. In spite of therapy, malnutrition is associated with negative clinical and treatment outcomes which suggests that HAART may not be sufficient to address co-existing nutritional deficiencies.

Key words: malnutrition, body mass index (BMI), hemoglobin, albumin, CD4, highly active antiretroviral treatment (HAART), low- and middle-income countries (LMIC)

Introduction

In sub-Saharan Africa (SSA), malnutrition is endemic and affects 12-26% of the populations of Mali and Senegal (FAO, 2010). The term 'malnutrition' refers to undernutrition and/or overnutrition. However, in the present study, we focused on malnutrition as a state of undernutrition. Malnutrition results from two major processes, insufficient dietary intake - namely undernutrition - and/or inflammatory activity (Soeters et al., 2008); that both compromise immune functions (Cunningham-Rundles et al., 2011, Calder, 2013). In SSA, the HIV epidemic has been superimposed onto prevalent nutritional deficits. The infection is also a cause of malnutrition through dietary reduction, nutrient malabsorption, inflammation and metabolic disturbances. When coupled, undernutrition and HIV induce a vicious cycle that hastens disease progression and increases mortality (de Pee and Semba, 2010). Despite increased access to HAART, poor nutritional status persists (Hadgu et al., 2013) and continues to be associated with negative health outcomes (Koethe et al., 2010b, Maman et al., 2012a, Auld et al., 2014).

Low BMI reflects low energy stores and chronic energy deficiency (Ferro-Luzzi and James, 1996, Soeters and Schols, 2009). Between 19-63% of patients living with HIV/AIDS (PLA) in SSA display a low BMI at HAART initiation (Johannessen et al., 2008, Madec et al., 2009, Argemi et al., 2012, Maman et al., 2012a). Low BMI strongly predicts disease progression, therapeutic failure and mortality (Johannessen et al., 2008, Argemi et al., 2012, Sudfeld et al., 2013b). More importantly, in low and middle income countries (LMIC) weight loss in the first months of treatment is associated with increased side effects (Sanne et al., 2005, Subbaraman et al., 2007), poor treatment outcomes and mortality (Madec et al., 2009, Koethe et al., 2010b, Maman et al., 2012a, Sudfeld et al., 2013b).

In PLA, anemia is highly frequent, affecting up to 95% of those in advance stages of the disease (Munyazesa et al., 2012, Sudfeld et al., 2013b). Its etiology is multifactorial, HIV-associated cytokine production and viral activity lead to reduced hematopoiesis (Gibellini et al., 2013). In addition, the infection aggravates micronutrient deficiencies that cause anemia (Campbell, 2004). In treated patients, anemia has been associated with excess mortality, poor treatment outcomes (May et al., 2010, Munyazesa et al., 2012) and excess side effects (Wester et al., 2012).

In LMIC, up to 55% of PLA suffer from hypoalbuminemia (Graham et al., 2007, Dao et al., 2011, Sudfeld et al., 2013a). Albumin is a negative acute phase protein (APP) and biological marker of nutritional status (Soeters and Schols, 2009). Its synthesis and decline are closely linked to protein and energy intake adequacy, as well as ongoing inflammation consequent to malnutrition and/or HIV infection (Gatta et al., 2012). Due to its correlation with CD4, both pre and post ART initiation, and its association with mortality despite HAART (Graham et al., 2007, Koethe et al., 2011a, Sudfeld et al., 2013a), hypoalbuminemia has been proposed as a marker of disease progression and treatment response in LMIC (Mehta et al., 2006, Olawumi and Olatunji, 2006, Kannangai et al., 2008). Furthermore, albumin may influence the pharmacokinetics (Boffito et al., 2003, Bocedi et al., 2004) and exacerbate the side effects of ART (Sanne et al., 2005).

Despite a high prevalence of malnutrition in treated PLA in LMIC, few studies have described post HAART nutritional trajectories in these patients. In two different West African contexts, we examined malnutrition amongst individuals in their first year of treatment by investigating the association between nutritional markers at treatment initiation by and examining nutritional trajectories post HAART.

Material & Methods

Study design and population

ATARAO (Appuyer le Traitement AntiRétroviral en Afrique de l'Ouest) was a one-year cohort that aimed at identifying the determinants of therapeutic success in treatment naïve PLA at two hospitals and two community centers in Bamako and Sikasso, Mali. Attending physicians at participating sites consecutively invited all patients who qualified for ART initiation during the recruitment period to join the cohort. Details concerning inclusion criteria are contained in table 1. Participants were interviewed at baseline (time of HAART initiation) and invited to return every 3 months thereafter. Informed consent was obtained at baseline. A compensation of \approx 4 US\$ for transportation was given at every interview. This study was approved by Malian (*Health Ministry*) and Canadian (*Montreal University Hospital Centre – CHUM*) ethics committees.

Detailed methodology of the ANRS 1290/1215 (*Agence Nationale de Recherche sur le Sida*) has been described elsewhere (Etard et al., 2006). Briefly, the ANRS study is a cohort of patients who initiated HAART as part of the Senegalese antiretroviral drug access initiative (ISAARV) in Dakar (table 1). Its

objectives were to assess the clinical and social impact of HAART. Following pre-enrollment and enrollment visits (baseline), patients were invited to return one month later and every 2 months thereafter. The study was approved by the Senegalese national ethics committee. All patients provided informed consent. The authors of the present article were granted access to the ANRS database, but were not implicated in the study. Collaboration between ANRS and ATARAO began once patient follow-up and databases were completed.

Data collection

Demographic data were collected at baseline. Every 3 months, BMI was measured by the same staff member (ATARAO) or by the treating physician (ANRS). Blood samples were collected at each trimester for albumin assessment (ATARAO only). Hemoglobin and CD4 values were measured every 6 months in both studies.

Lost to Follow-Up (LTFU)

Participants were considered LTFU if they missed ≥ 2 consecutive visits (ATARAO) or if they could not be contacted for ≥ 6 months (ANRS). Efforts taken to locate patients, determine their vital status and causes of death of ANRS LTFU patients are described elsewhere (Etard et al., 2006). Similar, but less exhaustive methods, were used in ATARAO.

Outcomes and determinants

BMI : Body weight was measured in grams and height was measured to the nearest 0.5 cm using a stadiometer. BMI cutoffs of 18.5 kg/m^2 and 16 kg/m^2 were used to identify mild and severely malnourished patients, respectively (WHO, 1995a).

Albumin: Albumin was only available in ATARAO. Albumin was measured in Canada in frozen plasma samples collected in Mali. Albumin levels were estimated using QuantiChrom™ BCG Albumin Assay Kit (*BioAssay Systems*). Albumin values under 3.5 g/dl and $<2.5 \text{ g/dl}$ indicate moderate and severe hypoalbuminemia, respectively (Heimbürger, 2006).

Hemoglobin : Hemoglobin was measured locally by automated hematology analyzer. Because $> 95\%$ of patients were at least mildly anemic, we chose to use a more severe definition of anemia.

Consequently, a cutoff value of ≤ 11 g/dl was used. According to World Health Organization (WHO), this cutoff identifies individuals with moderate and severe anemia (WHO, 2011).

CD4 : CD4 cell counts were measured by FACS count (*Flow Cytometry Assay*) (Becton Dickinson) locally. Only CD4 values measured within a month of the interview's date were kept for analyses.

Statistical analyses

Tests for linear trends in proportions were carried out to identify covariables of malnutrition at time of treatment initiation. Mixed linear models were used to examine longitudinal changes in BMI, hemoglobin and albumin. In these equations, the intercept represented the baseline value of the dependent variable and the time coefficient indicated its rate of change in time. A significant quadratic time term indicated the presence of a nonlinear accelerating pattern. The intercepts, linear and quadratic time terms were examined, and treated as random if significant. All models were adjusted for age, sex, time since entry in the cohort, as well as variables found to be associated with the nutritional status at baseline ($p < 0.20$). Continuous variables were centered to the mean. Interactions between baseline predictors and time were examined. Model selection was done using the *Bayesian Information Criterion* (BIC). For graphic purposes, identical mixed linear models were generated using non-centered variables. Analyses were performed using SPSS 18.

Missing data

Patients with less than two data entry (including baseline) were excluded from multivariate analyses. Consequently, between 20-34% were excluded from multilevel analyses because of incomplete BMI, hemoglobin or albumin data in ATARAO. In ANRS, 13% of the original cohort were excluded from multilevel analyses because of incomplete BMI or hemoglobin data.

Results

Characteristics of patients at baseline

Respectively, 273 and 404 patients from ATARAO and ANRS were initially recruited. Of which, 250 and 372 were used in the analyses (table 1). During the course of ATARAO, 22 patients died and 82 were LTFU. Deceased ATARAO patients had significantly lower hemoglobin, albumin and CD4 counts at baseline compared to those who survived. Participants LTFU had a lower BMI at baseline compared to

those who remained. In ANRS, 45 patients died but very few patients were LTFU (n=7), hence LTFU were not characterized. Deceased ANRS participants had lower BMI, hemoglobin and CD4 in comparison to survivors (*data not shown*).

In both cohorts, baseline malnutrition was frequent, irrespective of the indicator analyzed (table 2). Median BMI was 19.6 kg/m² (IQR: 17.7-22.4) in ATARAO, and 20.0 kg/m² (18.0-22.3) in the ANRS. In both cohorts, a vast proportion of patients suffered from anemia (median Hb = 10.5_(ATARAO), 10.6_(ANRS); IQR = 9.4-11.8_(ATARAO), 9.5-11.9_(ANRS)). In ATARAO, median albumin level at baseline was 3.67 (IQR = 2.67-5.10). Finally, median CD4 counts were 163 (IQR = 54-275) in ATARAO and 120 (IQR= 46-214) cells/mm³ in ANRS. At treatment initiation, mean BMI, hemoglobin and CD4 counts did not differ significantly across studies.

Covariates of malnutrition

At baseline, the proportion of individuals with a low BMI augmented with worsening of anemia or hypoalbuminemia statuses (table 3). A similar tendency was observed across strata of CD4 counts. Only in Senegal, women were significantly more anemic than men at baseline. In both cohorts, there was an increasingly greater proportion of patients with hemoglobin levels ≤ 11 g/dl with decreasing BMI and CD4 counts. Albumin levels < 3.5 g/dl were increasingly more frequent across higher grades of anemia and lower CD4 counts. Although not significant, hypoalbuminemia appeared to be more frequent among those with lower BMI.

Pooled data from both cohorts were used to examine associations between nutritional markers (BMI, hemoglobin, and albumin) according to CD4 counts (CD4 < 200, CD4 ≥ 200). In spite of stratification, associations between BMI and hemoglobin maintained their significance (*data not shown*).

Baseline determinants of nutritional trajectories

Table 3 presents the associations between baseline nutritional and immunological characteristics, and variations in nutritional trajectories across time for both studies. Figure 1 illustrates BMI, hemoglobin and albumin sex-specific trajectories during follow up

In model 1, random and fixed linear and quadratic time terms were significant in both cohorts (p < 0.001) indicating a positive change in BMI in the first months followed by a later decline. Women initiated treatment with higher BMI, but gained in a similar fashion to men over time (figure 1). In

ATARAO, BMI trajectories reached a plateau after 9 months of treatment with a slight decrease at the end of the year. In ANRS, men and women gained less over time and plateaued at around the same time as in ATARAO. At 6 months, 12% and 17% of Malian and Senegalese patients, respectively, continued to have a BMI <18.5 kg/m². While this proportion decreased to 6.9% at 12 months in Mali, as many Senegalese (17.8%) were malnourished according to their BMI status at the end of the first year of treatment. Most of these (>70%) had a BMI <18.5 kg/m² at HAART initiation in both populations (*data not shown*).

There was an initial improvement in hemoglobin levels subsequent to treatment initiation, followed by a decline in later months (model 2, figure 1). Respectively, 31 and 33% of patients were anemic at 6 months in ATARAO and ANRS, while 26 and 29% continued to be anemic at 12 months. Women had lower hemoglobin levels in both cohorts. Furthermore, Senegalese women showed a greater decline over time than men. Although age, albumin and CD4 in ATARAO were not significant, model adjustment was improved by keeping these variables (table 4).

In ATARAO, albumin increased similarly for both men and women during the first 9 months of treatment, but declined in the course of the last trimester (model 3, figure 1). Respectively, 6% and 11% of patients had albumin level < 3.5 g/dl at 6 and 12 months (*data not shown*). Sex was excluded as it failed to improve the fit of the model.

Discussion

Our study was the first to investigate BMI, hemoglobin and albumin in a cross-sectional and longitudinal manner among populations initiating HAART. In both ATARAO and ANRS, an important proportion of patients were malnourished at time of treatment initiation, irrespective of the nutritional marker investigated. These results coincides with observations from other African studies (Koethe et al., 2010b, Dao et al., 2011, Johannessen et al., 2011, Sudfeld et al., 2013a, Sudfeld et al., 2013b). As in these previous reports, significant covariation between nutritional markers was observed at baseline, which could suggests that these indicators capture a similar process.

As demonstrated here, independent of baseline nutritional status, HAART contributed to early improvement in BMI, hemoglobin and albumin statuses in most patients. Both in ATARAO and ANRS studies, the proportion of patients with a low BMI, anemia or hypoalbuminemia decreased during the first year of treatment – especially in the first 6 months. However, trajectories plateaued during the second part of the year. Consequently, low BMI remained prevalent. Twelve months after initiating

HAART, 7% of patients continued to have a BMI < 18.5 kg/m² in ATARAO and 18% in ANRS – 70% of whom had a low BMI at treatment initiation. BMI trajectories resembled those observed in studies from similar context. As observed elsewhere, most patients gained weight before reaching a plateau at 9 (van Griensven and Thai, 2011) or 12 months post HAART (Li et al., 2012). Typically, those who initiated treatment with the lowest BMI gain the most weight. However, despite this increase, it has been shown that these patients failed to catch up to those well-nourished at HAART initiation.

Similarly, in both ATARAO and ANRS, about a third of patients continued to be anemic at 6 and 12 months despite initial improvements; most of whom were already identified as such at baseline (*data not shown*). These hemoglobin gains were less impressive in terms of absolute increase and sustainability compared to previous reports (Johannessen et al., 2011). Interaction between sex and hemoglobin trajectories in ANRS could be explained by the use of zidovudine, which was not used in ATARAO (Ssali et al., 2006).

Finally, after 6 months of treatment, less than 6% of participants were hypoalbuminemic compared to 48 % at baseline. These early improvements in albumin levels could indicate lessening of the HIV associated inflammatory processes in response to HAART's action on viral replication (Don and Kaysen, 2004). However, by the end of the year, initial gains subsided and an increasing proportion of our patients (11%) displayed hypoalbuminemia. This sudden drop could be attributable to various causes including persisting chronic malnutrition (Boffito et al., 2003, Bocedi et al., 2004). Hence, patients with normal albumin would better benefit from ART. No other study has modeled albumin trajectories post HAART.

Our results indicate that malnutrition either subsists or appears despite HAART. Weight or BMI loss, but also the absence of weight gain in the months following treatment initiation, are risk factors of mortality (Auld et al., 2014), especially among those initiating treatment with a low BMI (Madec et al., 2009, Koethe et al., 2010b). In PLA, a deficient nutritional status could result from inadequate nutrient intake, but also from ongoing inflammatory process (either secondary to the infection or malnutrition itself). Many questions have been raised concerning the validity and use of nutritional markers in HIV patients (Seres, 2005, Dusingize et al., 2012). Identifying the exact etiology of subnormal nutritional markers in HIV+ individuals from LMIC is a difficult task as malnutrition is superimposed onto other ubiquitous inflammatory triggers such as malaria, parasites, and tuberculosis leading to excess immune activation in PLA in these settings (Koethe et al., 2011a). However, we suspect that, for

most patients, food insecurity and access to nutritious food varied little during follow up and consequently contributed to maintaining malnutrition amongst treated patients.

Associations between nutritional markers persisted even after stratification by baseline CD4 counts, contrary to previous reports from LMIC. These earlier studies observed a positive significant covariation between BMI and hemoglobin/albumin at low, but not at high CD4 counts, suggesting that they were markers of more advanced disease and inflammation, rather than a nutritional marker (Dusingize et al., 2012).

Finally, immunodeficiency appeared to be strongly linked to malnutrition at time of treatment initiation, but the predictive value of baseline CD4 was somewhat weaker in multilevel modeling. Many conflicting reports have emerged concerning the interrelation between immunity and malnutrition in HAART treated patients. Some have found positive links (Olawumi and Olatunji, 2006, Mildvan et al., 2007, Kannangai et al., 2008); others have failed to uncover significant associations (Dusingize et al., 2012, Anude et al., 2013, Sudfeld et al., 2013a). A possible explanation could be that the association between nutritional status and CD4 counts is influenced by the range of CD4 values (Mildvan et al., 2007) or prevalence of malnutrition. In our study, associations among nutritional markers were similar in those with relatively high (≥ 200) and with low (< 200) CD4 counts. This observation would argue for the independence of the association between nutritional markers at this low end of the CD4 distribution, suggesting a phenomenon that could not be explained by immunosuppression.

Limitations

The main limitations of our study were 1) attrition, and 2) missing data, especially biochemical and hematological. Both cohorts suffered from high mortality and LTFU rates. Nonetheless, these rates approximated that observed elsewhere in LMIC (Ekouevi et al., 2010, Assefa et al., 2011). In these contexts, LTFU is frequent (Ochieng-Ooko et al., 2010) and linked to non-documented mortality, migration, stigma, and side effects (Ochieng-Ooko et al., 2010). In both studies, attrition was strongly associated with malnutrition and immunosuppression. This phenomenon led to an under-representation of malnourished individuals and probable misrepresentation of nutritional trajectories. Hence, our models are possibly optimistic evaluations of the true nutritional trajectories in treated PLA.

Conclusion

As observed in ATARAO and ANRS, low BMI, anemia or hypoalbuminemia, at time of initiation or in the first year of therapy, have an impact on the health of patients as they put them at risk of persistent malnutrition, LTFU and mortality. Independently of treatment and level of immunosuppression, malnutrition persisted among patients receiving HAART. Antiretrovirals alone may not be sufficient to overcome malnutrition and death in treated PLA. Pharmaceutical interventions should be complemented, if not preceded, with programs to fight undernutrition and food insecurity.

Acknowledgments

We would like to thank Dr. B. Taverne and the team of the ANRS 1290/15 study for granting us access to their database and to Dr. S. Ag Aboubacrine for his help on the ATARAO cohort.

MS is a recipient of the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) *MD/PhD bursary*.

References

1. FAO. The state of food insecurity in the world: Addressing food insecurity in protracted crises. Rome: Food and Agriculture Organization, 2010.
2. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clinical Nutrition* 2008;27(5):706-16
3. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):299-309
4. Cunningham-Rundles S, Ahrne S, Johann-Liang R, Abuav R, Dunn-Navarra AM, Grasse C, et al. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients* 2011;3(12):1042-70
5. de Pee S, Semba RD. Role of nutrition in HIV infection: review of evidence for more effective programming in resource-limited settings. *Food Nutr Bull* 2010;31(4):S313-44
6. Hadgu TH, Worku W, Tetemke D, Berhe H. Undernutrition among HIV positive women in Humera hospital, Tigray, Ethiopia, 2013: antiretroviral therapy alone is not enough, cross sectional study. *BMC Public Health* 2013;13(1):943
7. Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ, Chi BH, Nyirenda CK, Limbada MI, et al. Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(4):507-13

8. Auld AF, Ekra KA, Shiraishi RW, Tuho MZ, Kouakou JS, Mohamed F, et al. Temporal Trends in Treatment Outcomes for HIV-1 and HIV-2-Infected Adults Enrolled in Cote d'Ivoire's National Antiretroviral Therapy Program. *PLoS One* 2014;9(5):e98183
9. Maman D, Glynn JR, Crampin AC, Kranzer K, Saul J, Jahn A, et al. Very early anthropometric changes after antiretroviral therapy predict subsequent survival, in Karonga, Malawi. *Open AIDS J* 2012;6:36-44
10. Ferro-Luzzi A, James WP. Adult malnutrition: simple assessment techniques for use in emergencies. *Br J Nutr* 1996;75(1):3-10
11. Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2009;12(5):487-94
12. Johannessen A, Naman E, Ngowi BJ, Sandvik L, Matee MI, Aglen HE, et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infect Dis* 2008;8:52
13. Madec Y, Szumilin E, Genevier C, Ferradini L, Balkan S, Pujades M, et al. Weight gain at three months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries. *Aids* 2009;27(7):853-61
14. Argemi X, Dara S, You S, Mattei JF, Courpotin C, Simon B, et al. Impact of malnutrition and social determinants on survival of HIV-infected adults starting antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS* 2012;26(9):1161-6
15. Sudfeld CR, Isanaka S, Mugusi FM, Aboud S, Wang M, Chalamilla GE, et al. Weight change at 1 mo of antiretroviral therapy and its association with subsequent mortality, morbidity, and CD4 T cell reconstitution in a Tanzanian HIV-infected adult cohort. *The American journal of clinical nutrition* 2013;97(6):1278-87
16. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191(6):825-9
17. Subbaraman R, Chaguturu SK, Mayer KH, Flanigan TP, Kumarasamy N. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clin Infect Dis* 2007;45(8):1093-101
18. Munyazesa E, Emile I, Mutimura E, Hoover DR, Shi Q, McGinn AP, et al. Assessment of haematological parameters in HIV-infected and uninfected Rwandan women: A cross-sectional study. *BMJ Open* 2012;2(6)

19. Gibellini D, Clo A, Morini S, Miserocchi A, Ponti C, Re MC. Effects of human immunodeficiency virus on the erythrocyte and megakaryocyte lineages. *World J Virol* 2013;2(2):91-101
20. Campbell K. Pathophysiology of anaemia. *Nurs Times* 2004;100(47):40-3
21. May M, Boulle A, Phiri S, Messou E, Myer L, Wood R, et al. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: A collaborative analysis of scale-up programmes. *The Lancet* 2010;376(9739):449-57
22. Wester CW, Eden SK, Shepherd BE, Bussmann H, Novitsky V, Samuels DC, et al. Risk factors for symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis among combination antiretroviral therapy-treated adults in Botswana: results from a clinical trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28(8):759-65
23. Graham SM, Baeten JM, Richardson BA, Wener MH, Lavreys L, Mandaliya K, et al. A decrease in albumin in early HIV type 1 infection predicts subsequent disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(10):1197-200
24. Dao CN, Peters PJ, Kiarie JN, Zulu I, Muiruri P, Ong'ech J, et al. Hyponatremia, hypochloremia, and hypoalbuminemia predict an increased risk of mortality during the first year of antiretroviral therapy among HIV-infected Zambian and Kenyan women. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;27(11):1149-55
25. Sudfeld CR, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, Chalamilla GE, et al. Association of serum albumin concentration with mortality, morbidity, CD4 T-cell reconstitution among tanzanians initiating antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2013;207(9):1370-8
26. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med* 2012;7 Suppl 3:S193-9
27. Koethe JR, Blevins M, Nyirenda C, Kabagambe EK, Shepherd BE, Wester CW, et al. Nutrition and inflammation serum biomarkers are associated with 12-week mortality among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Zambia. *J Int AIDS Soc* 2011;14:19
28. Mehta SH, Astemborski J, Sterling TR, Thomas DL, Vlahov D. Serum albumin as a prognostic indicator for HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22(1):14-21
29. Kannangai R, Kandathil AJ, Ebenezer DL, Mathai E, Prakash AJ, Abraham OC, et al. Usefulness of alternate prognostic serum and plasma markers for antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(1):154-8
30. Olawumi HO, Olatunji PO. The value of serum albumin in pretreatment assessment and monitoring of therapy in HIV/AIDS patients. *HIV Med* 2006;7(6):351-5

31. Bocedi A, Notaril S, Narciso P, Bolli A, Fasano M, Ascenzi P. Binding of anti-HIV drugs to human serum albumin. *IUBMB Life* 2004;56(10):609-14
32. Boffito M, Back DJ, Blaschke TF, Rowland M, Bertz RJ, Gerber JG, et al. Protein binding in antiretroviral therapies. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19(9):825-35
33. 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(8):1181-9
34. WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. 1995.
35. Heimbürger D. Adulthood. In: Shils ME, Shike M, Catharine Ross A, Caballero B, Cousins RJ, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 830-42.
36. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organisation, 2011.
37. Johannessen A, Naman E, Gundersen SG, Bruun JN. Antiretroviral treatment reverses HIV-associated anemia in rural Tanzania. *BMC Infect Dis* 2011;11:190
38. van Griensven J, Thai S. Predictors of immune recovery and the association with late mortality while on antiretroviral treatment in Cambodia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011;105(12):694-703
39. Li N, Spiegelman D, Drain P, Mwiru RS, Mugusi F, Chalamilla G, et al. Predictors of weight loss after HAART initiation among HIV-infected adults in Tanzania. *AIDS* 2012;26(5):577-85
40. Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, et al. Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. *Antivir Ther* 2006;11(6):741-9
41. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004;17(6):432-7
42. Dusingize JC, Hoover DR, Shi Q, Mutimura E, Kiefer E, Cohen M, et al. Association of serum albumin with markers of nutritional status among HIV-infected and uninfected Rwandan women. *PLoS One* 2012;7(4):e35079
43. Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support. *Nutr Clin Pract* 2005;20(3):308-13

44. Mildvan D, Creagh T, Leitz G, Anemia Prevalence Study G. Prevalence of anemia and correlation with biomarkers and specific antiretroviral regimens in 9690 human-immunodeficiency-virus-infected patients: findings of the Anemia Prevalence Study. *Curr Med Res Opin* 2007;23(2):343-55
45. Anude CJ, Eze E, Onyegbutulem HC, Charurat M, Etiebet MA, Ajayi S, et al. Immuno-virologic outcomes and immuno-virologic discordance among adults alive and on anti-retroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC Infectious Diseases* 2013;13(1)
46. Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C, et al. Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa. *Trop Med Int Health* 2010;15 Suppl 1:34-42
47. Assefa Y, Kiflie A, Tesfaye D, Mariam DH, Kloos H, Edwin W, et al. Outcomes of antiretroviral treatment program in Ethiopia: retention of patients in care is a major challenge and varies across health facilities. *BMC Health Serv Res* 2011;11:81
48. Ochieng-Ooko V, Ochieng D, Sidle JE, Holdsworth M, Wools-Kaloustian K, Siika AM, et al. Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya. *Bull World Health Organ* 2010;88(9):681-8

Table 1. Studies characteristics

	ATARAO	ANRS 1215/1290
<i># patients recruited/ # patients retained in analyses</i>	273/250	404/372
<i>Inclusion criteria (cohort)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 years old • Naive to ART • Qualified for HAART • Reside close to one of the study center 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 infected • 15 years old • Non-pregnant • Qualified for HAART
<i>Exclusion criteria (analyses)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy • HIV-2 infection or co-infection 	<ul style="list-style-type: none"> • Non naive to ART
<i>Start/end date of recruitment</i>	June 2007/January 2008	August 1998/April 2002
<i>Length of FU</i>	1 year	Up to 107 months
<i># LTFU(%)/ # dead (%)</i>	82 (30%)/22 (8%)	7 (2%)/45(11%)
<i>Missing data at baseline</i>	BMI: 0, Hb: 4, ALB: 10, CD4 : 0	BMI: 52, Hb: 1, CD4: 8
<i>First line regimen</i>	2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) + 1 non-NRTI (NNRTI) (> 84% received <i>Triomune</i>)	2 NRTIs + 1 NNRTI or one protease inhibitor (41.8%), 4.4% received 2 NRTIs alone before May 2000 (Etard et al., 2006), 30% received zidovudine
<i>Nutrition support</i>	Daily free meals and cooking classes, available to all patients, offered at 1 center.	None

Table 2. Baseline characteristics of patients from the ATARAO and ANRS 1290 cohorts.

	ATARAO (n=250)		ANRS (n=372)		P value*
	N	%	N	%	
Sex					< 0.001
<i>Men</i>	74	29.6	168	45.2	
<i>Women</i>	176	70.4	204	54.8	
Age (years)					0.001
< 25	27	10.8	19	5.1	
25-29	45	18.0	57	15.3	
30-39	105	42.0	146	39.2	
≥ 40	73	29.2	150	40.3	
BMI (kg/m²)					0.307
≤ 16	32	12.8	31	9.7	
16-18.5	58	23.2	68	21.3	
18.5-25	140	56.0	191	59.7	
≥25	20	8.0	30	9.4	
Hemoglobin (g/dl)					0.665
< 8.0	21	8.5	26	7.0	
8-9.5	43	17.5	66	17.9	
9.5-11.0	79	32.1	114	30.9	
> 11.0	103	41.9	163	44.2	
Albumin (g/dl)					-
≤2.5	52	21.7	-	-	
2.5-3.5	63	26.3	-	-	
3.5-4.2	38	15.8	-	-	
> 4.2	87	36.3	-	-	
CD4 (cells/mm³)					0.116
< 100	93	37.2	154	42.3	
100-200	53	21.2	105	28.8	
200-350	86	34.4	86	23.6	
>350	18	7.2	19	5.2	

* p value comparing means between cohorts

Table 3. Factors associated with malnutrition at baseline: bivariate associations

		BMI < 18.5			Anemia			HypoALB [‡]		
		N	%	P*	N	%	P	N	%	P
ATARAO										
Sex				0.788			0.055			0.773
	<i>Men</i>	74	35.1		74	50.0		71	46.5	
	<i>Women</i>	176	36.9		176	63.1		169	48.5	
Age (years)				0.186			0.531			0.151
	< 25	27	51.9		27	70.4		25	60.0	
	25-29	45	37.8		45	62.2		45	53.3	
	30-39	105	32.4		105	52.4		99	44.4	
	≥ 40	73	36.4		73	63.0		71	45.1	
BMI (kg/m ²)							< 0.001			0.052
	≤ 16	-			32	75.0		31	53.3	
	16-18.5	-			58	81.0		55	62.5	
	18.5-25	-			140	50.0		142	44.8	
	≥ 25				20	35.0		22	41.2	
Albumin (g/dl)				0.015			0.007			
	≤ 2.5	52	50.0		52	71.2		-		
	2.5-3.5	63	35.5		63	65.1		-		
	3.5-4.2	38	31.6		38	60.5		-		
	> 4.2	87	28.7		87	49.4		-		
Hemoglobin (g/dl)				< 0.001						0.024
	< 8	21	61.9		-			97	40.2	
	8-9.5	43	53.5		-			77	49.4	
	9.5-11	79	41.8		-			41	61.0	
	> 11	103	21.4		-			21	57.1	
CD4 (cells/mm ³)				0.001			0.002			0.009
	< 100	93	47.3		93	66.7		90	55.6	
	100-200	53	28.3		53	66.0		50	50.0	
	200-350	86	25.6		86	54.7		82	45.1	
	> 350	18	16.7		18	22.2		18	16.7	
ANRS										
Sex				0.132			< 0.001			
	<i>Men</i>	148	35.1		166	47.6		-		
	<i>Women</i>	172	27.3		203	68.0		-		
Age (years)				0.777			0.305			
	< 25	15	26.7		19	68.4		-		
	25-29	50	30.0		56	64.3		-		

	30-39	120	35.0		145	56.6	-
	≥ 40	135	28.1		149	57.7	-
BMI (kg/m ²)							0.002
	≤ 16	-			31	80.6	-
	16-18.5	-			67	68.7	-
	18.5-25	-			189	53.4	-
	≥25	-			30	53.3	-
Hemoglobin (g/dl)				0.013			
	< 8	23	43.5		-		-
	8-9.5	61	36.1		-		-
	9.5-11	99	35.4		-		-
	> 11	137	23.1		-		-
CD4 (cells/mm ³)				0.017			< 0.001
	< 100	136	38.2		154	69.5	-
	100-200	88	30.7		104	55.8	-
	200-350	71	18.3		85	45.9	-
	>350	19	31.6		19	42.1	-

* Obtained by trend test (linear by linear association chi² statistic)

¥ Albumin (ALB) was only available in ATARAO

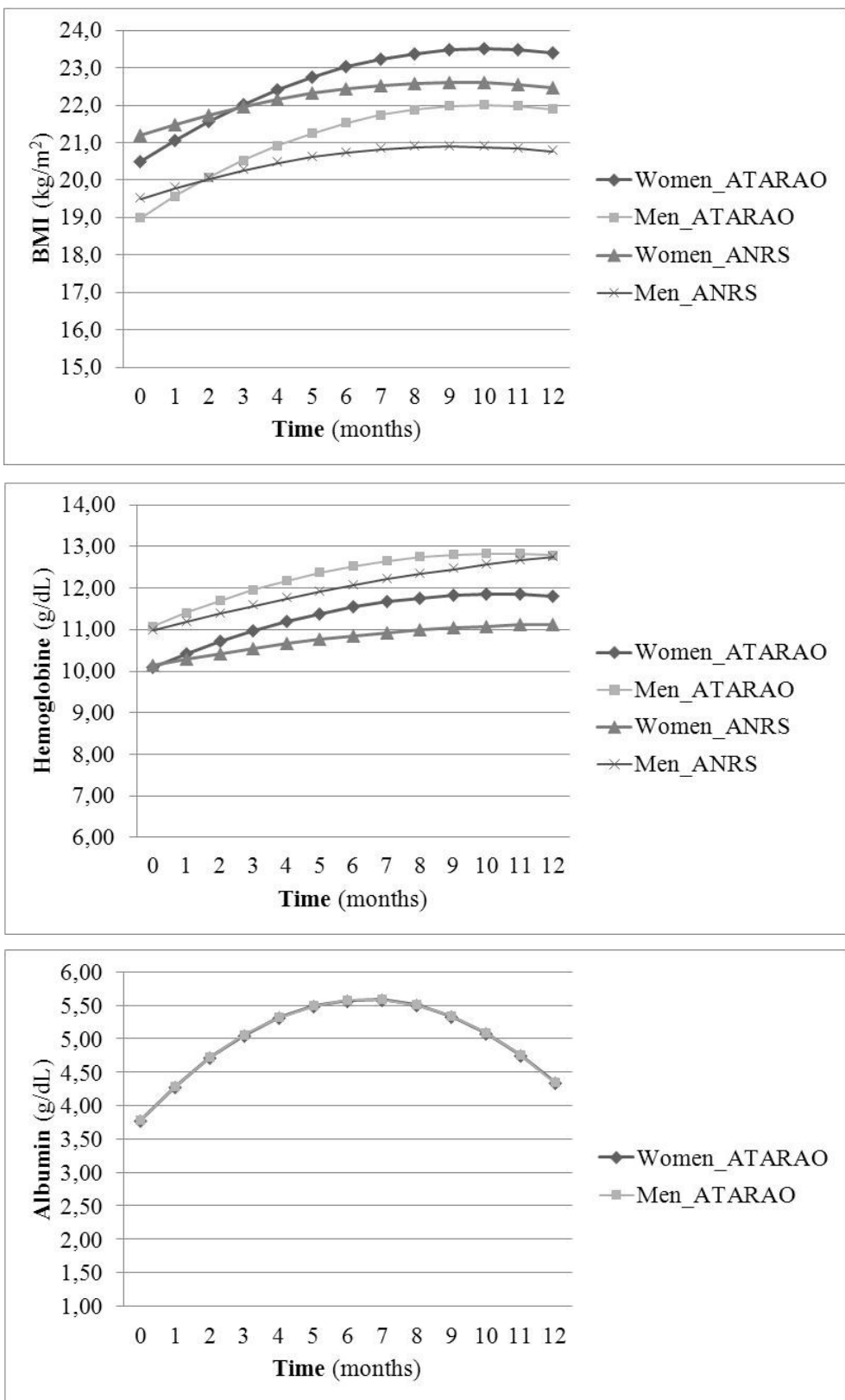
Table 4. Associations between nutritional and immune markers at baseline and nutritional trajectory over 12 months follow-up

ATARAO	Model 1. BMI		Model 2. Hemoglobin		Model 3. Albumin	
	<i>Estimate (95% CI)</i>	<i>p value</i>	<i>Estimate (95% CI)</i>	<i>p value</i>	<i>Estimate (95% CI)</i>	<i>p value</i>
Constant	19.1 (18.2; 20.0)	< .001	11.2 (10.8; 11.6)	< .001	3.85 (3.66; 4.05)	< .001
Sex (Female)	1.41 (0.40; 2.42)	.006	- 0.95 (-1.44;-0.47)	< .001	-	
Age*	0.06 (0.01 ; 0.12)	.012	0.003 (-0.022; 0.027)	.826	-0.007 (-0.026; 0.012)	.466
BMI*	-		0.13 (0.08;0.20)	< .001	0.08 (0.03; 0.13)	.002
Albumin*	0.36 (0.10; 0.61)	.007	0.12 (-0.007;0.242)	.064	-	
Hemoglobin*	0.46 (0.23;0.69)	< .001	-		0.09 (0.001; 0.196)	.048
CD4*	0.003 (0.000;0.007)	.021	0.001 (-0.000;0.003)	.077	0.001 (-0.000; 0.003)	.096
ANRS	<i>Estimate (95% CI)</i>	<i>p value</i>	<i>Estimate (95% CI)</i>	<i>p value</i>		
Constant	19.4 (19.0; 19.9)	< .001	11.1 (10.8; 11.4)	< .001	-	
Sex (Female)	1.48 (0.84; 2.11)	< .001	-0.82 (-1.21; -0.43)	< .001	-	
Age*	0.05 (0.02; 0.09)	.002	0.01 (-0.00; 0.03)	.121	-	
BMI*	-		0.08 (0.04;0.12)	< .001	-	
Hemoglobin*	0.46 (0.31; 0.62)	< .001	-		-	
CD4*	0.004 (0.002; 0.006)	.001	0.002 (0.000; 0.003)	.007	-	
Sex x time	-		-0.07(-0.11; -0.02)	.003	-	

Only fixed coefficients are present here.

*Centered to the mean

Figure 1. Nutritional trajectories according to average baseline values



4.3. Article 3. *Association entre le statut nutritionnel et la réponse immunitaire chez les patients VIH+ sous traitement antirétroviral hautement actif : Protocole d'une revue systématique*

Titre: Association between nutritional status and the immune response in HIV+ patients under HAART: Protocol for a systematic review

Auteurs : Maryline Sicotte, Étienne V. Langlois, Joséphine Aho, Daniela Ziegler, et Maria Victoria Zunzunegui

État actuel de l'article : Cet article a été publié en ligne le 10 février 2014 dans la revue *Systematic Reviews* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922999/pdf/2046-4053-3-9.pdf>).

Contribution de l'étudiante : L'étudiante a conceptualisé l'étude en collaboration avec E.V.L. et M.V.Z.. Avec l'aide de D.Z., M.S. établit les stratégies de recherche et le tri des publications à analyser. De plus, M.S. a participé à la rédaction du manuscrit sous la supervision de M.V.Z. en collaboration avec J.A. et E.V.L.

Contribution des coauteurs : E.V.L., J.A., et M.V.Z. ont participé à la conceptualisation et au design du protocole. E.V.L. a significativement contribué à l'écriture du manuscrit. D.Z. a contribué substantiellement à établir les stratégies de recherche et leur mise en application. D.Z., J.A. et M.V.Z. ont été activement impliquées dans la révision du contenu scientifique

**Association between nutritional status and the immune response in HIV+ patients under HAART:
Protocol for a systematic review**

Maryline Sicotte^{1,2*}, Étienne V. Langlois^{1,2}, Joséphine Aho³, Daniela Ziegler⁴, Maria Victoria Zunzunegui^{1,2,5}

¹ Research Center of the Montreal University Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Canada

² School of Public Health, Montreal University, Montreal, Canada

³ Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

⁴ Documentation, Montreal University Hospital Center (CHUM), Montreal, Canada

⁵ Montreal University Public Health Research Institute (IRSPUM), Montreal, Canada

* Corresponding author

Abstract

Background: Over 850 million people worldwide and 200 million adults in Sub-Saharan Africa suffer from malnutrition. Countries most affected by HIV are also stricken by elevated rates of food insecurity and malnutrition. HIV infection and insufficient nutritional intake are part of a vicious cycle that contributes to immunodeficiency and negative health outcomes. However, the effect of the overlap between HIV infection and undernutrition on the immune response following antiretroviral initiation remains unclear. A possible explanation could be the lack of consensus concerning the definition and assessment of nutritional status. Our objectives are to investigate the existence of an association between undernutrition and immune response at antiretroviral treatment initiation and the following year in low- and middle-income countries where malnutrition is most prevalent.

Methods/Design: Our systematic review will identify studies originating from low- and middle-income countries (LMICs) published from 1996 onwards, through searches in MEDLINE (PubMed interface), EMBASE (OVID interface), Cochrane Central (OVID interface) and grey literature. No language restrictions will be applied. We will seek out studies of any design investigating the association between the nutritional status (for example, undernourished versus well nourished) and the immune response, either in terms of CD4 count or immune failure, in seropositive patients initiating antiretroviral therapy or in their first year of treatment. Two reviewers will independently screen articles, extract data and assess scientific quality using standardized forms and published quality assessment tools tailored for each study design. Where feasible, pooled measures of association will be obtained through meta-analyses. Results will be reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement. This protocol has been registered in the PROSPERO database (registration number: CRD42014005961)

Conclusion: Undernutrition and weight loss are prevalent amongst highly active antiretroviral therapy (HAART)-treated patients in LMICs and contribute to excess early mortality. A possible intermediate pathway could be poor immune reconstitution secondary to deficient nutritional status. In the face of limited access to second line treatments, raising HIV resistance and cut backs to HIV programs, it is crucial to identify the factors associated with suboptimal response and therapeutic failure in order to better customize the care strategies employed in LMICs.

Keywords: Malnutrition, CD4, HIV, Highly active antiretroviral therapy, Low- and middle-income countries, Systematic review, Protocol

Background

Malnutrition is a persisting public health issue affecting over 850 million people worldwide and 200 million adults in Sub-Saharan Africa (SSA) (Shapouri et al., 2011, Sirotin et al., 2012). The term 'malnutrition' is often used indifferently to refer both to undernutrition and overnutrition. In undernutrition, macro- and/or micronutrient supply are continuously below minimum dietary requirements, which leads to changes in body composition and diminished function (Seres, 2005, Soeters et al., 2008). For the purpose of this systematic review, we will focus on undernutrition as a state of malnutrition.

Before the HIV epidemics, malnutrition was the first cause of immunosuppression worldwide (Cunningham-Rundles et al., 2011). Micro- and macronutrient deficiencies weaken the immune system through atrophy of the thymus and lymphoid tissue, alteration of T cell subsets, decrease of T cell counts and cytokine response. (Marcos et al., 2003, Cunningham-Rundles et al., 2005). In protein energy malnutrition (PEM), cell-mediated and innate immunity (Cunningham-Rundles et al., 2005, Calder, 2013) are particularly lessened, thereby increasing the risk of viral infection (including HIV) and disease progression (Scrimshaw and SanGiovanni, 1997, Anabwani and Navario, 2005, Schaible and Kaufmann, 2007). Furthermore, persistent malnutrition leads to an inflammatory state through decreased leptin levels (Faggioni et al., 2001) and altered intestinal mucosa permeability which further augments the organism's vulnerability to infection (Cunningham-Rundles et al., 2011).

Countries where food insecurity and malnutrition are common are also stricken by high HIV incidence and prevalence rates (Bland, 2010, Grobler et al., 2013). The effect of overlap between HIV infection and undernutrition in low- and middle-income countries (LMICs) on immunological function remains unclear (Bland, 2010, UNAIDS, 2011, Sirotin et al., 2012). HIV is a cause of nutritional deficiencies through its effect on nutrient absorption – for example, HIV-mediated inflammation and induced mucosal immune cell damage in the gastrointestinal tract leads to diarrhea and malabsorption, decreased intake - for example, odynophagia induced by esophageal candidiasis (an opportunistic infection (OI)) - limits the capacity to feed oneself. Finally, HIV itself or associated OI can result in increased energy expenditure (Faintuch et al., 2006, Mangili et al., 2006, Koethe and Heimbürger, 2010). As such, malnutrition and HIV coexist in a vicious perpetuating cycle.

Increased availability of highly active antiretroviral therapy (HAART) in LMICs has led to some improvement of the nutritional status of patients (Messou et al., 2008, Padmapriyadarsini et al., 2010, Gupta et al., 2011b, Johannessen et al., 2011). However, for certain individuals, undernutrition and

weight loss persist despite therapy (Mangili et al., 2006, Saghayam et al., 2007, Hadgu et al., 2013). Just like with HIV, HAART and malnutrition contribute to a deadly cycle. HAART leads to increased requirements for macro and micro-nutrients, high metabolic demands (Shevitz et al., 1999) and low appetite (Wakeham et al., 2010) which perpetuate undernutrition (Ivers et al., 2009). Simultaneously, malnutrition exacerbates side effects (Sanne et al., 2005, Subbaraman et al., 2007, Kiertiburanakul et al., 2008, Nishijima et al., 2011), alters drug pharmacokinetics (Lee et al., 2004), and impinges on adherence (Berhe et al., 2013) thereby limiting the beneficial effects of the therapy. Like in ART naive patients, suboptimal nutritional status amongst those treated is associated with disease progression and early death (Paton et al., 2006, Zachariah et al., 2006a, Marazzi et al., 2008, Toure et al., 2008, Madec et al., 2009, Palombi et al., 2009, Argemi et al., 2012, Maman et al., 2012a). As such, excess early mortality in patients initiating treatment in LMICs compared to high-income countries has been reported (Braitstein et al., 2006).

Despite theoretical and experimental evidence linking malnutrition and altered immune function, there exists no consensus concerning the impact of malnutrition on the immune response in HIV patients receiving tri-therapy. Numerous nutritional interventions have been attempted in seropositive populations under antiretroviral treatment (ART) without convincing clinical results. As such, a recent systematic review investigating nutritional interventions and clinical outcomes in high-, middle- and low-income countries failed to show any advantages in terms of CD4 or weight gain in those receiving food supplements (Grobler et al., 2013). In populations from LMICs, research has failed to demonstrate an association between lower CD4 counts and markers of undernutrition amongst newly diagnosed seropositive individuals compared to seronegative controls (Kelly et al., 2002, Hughes et al., 2009). In populations under combined antiretroviral treatment (cART), evidence so far appears contradictory. As underlined by Soeters (2008), a possible explanation for this absence of consensus could be the lack of homogeneity in the definition and conceptualization of malnutrition (Soeters et al., 2008). Various undernutrition syndromes have been grouped under the umbrella of malnutrition – protein-energy malnutrition (PEM), cachexia, sarcopenia, marasmus, kwashiorkor - each being the result of different pathophysiological processes and each leading to distinct morphological and biochemical modifications (Dwyer, 1991, Soeters et al., 2008). Furthermore, there exists no unique indicator to capture malnutrition. As such, prevalence of malnutrition amongst HIV patients varies according to the instrument used (Niyongabo et al., 1999). In field studies, body composition is often evaluated using either body mass index (BMI), mid-upper arm circumference (MUAC), skinfolds (SK), or

bioelectrical impedance (BIA); each method capturing a different aspect of body composition. The simplicity and cheapness of anthropometric techniques has made them popular in nutritional studies, independently of their appropriateness (Norgan, 2005). Some authors indicate that nutritional assessment should also include analysis of biochemical nutritional parameters such as albumin and C-reactive protein (CRP) to account for inflammation in the establishment and maintenance of malnutrition (Soeters et al., 2008, Thomas, 2008).

Further evidence is required to clarify the association between nutritional status and immunological outcomes. For the purpose of this systematic review, we will use the operationalized definition of malnutrition proposed by Soeters (2008). In his model, Soeters attempts to regroup different pathophysiological explanations and consequences of malnutrition into one conceptual framework. This model feeds onto the different definitions that have been proposed to describe malnutrition. We will focus on the clinical assessment of body composition and inflammatory activity (Soeters et al., 2008). For the former, indicators investigated will include BMI, MUAC, SK, and BIA (as a measure of body cell mass (BCM)). As for the latter, markers investigated will include albumin, hemoglobin and C-reactive protein (CRP). These measures will be contrasted with one measure of function, namely the immune function. With this systematic review we hope to provide clarification concerning the cross-sectional and longitudinal associations between undernutrition and immune response in seropositive patients receiving ART in LMICs.

Objectives and research questions

This systematic review is guided by the following research hypotheses a) macro-nutritional deficiencies in HIV + individuals, either at time of treatment initiation or in the first year of treatment, will lead to a defective immune response to HAART independently of disease stage, and b) the existence and strength of the associations observed between malnutrition and immune reconstitution following ART initiation will vary with the choice of nutritional marker.

Our aim is to investigate the existence of an association between undernutrition and the immune response following ART initiation in LMICs. To do so, we will identify, assess and synthesize the literature from LMICs a) to evaluate the cross-sectional relationship between malnutrition and immune markers at treatment initiation; b) to investigate the association between nutritional indicators at time of treatment initiation and the prospective immune response in the year after ART initiation and, c) to assess longitudinal co-variation between nutritional and immune trajectories in

patients under HAART for less than a year; and d) to establish whether the associations highlighted in a), b), and c) vary according to individual and/or subgroups of nutritional indicators.

Methods

The guidelines proposed in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement will be used as a template for the development and execution of this review (Figure 1) (Moher et al., 2009). The methodological choices described in this protocol have been inspired by previously published work from members of our group (Langlois et al., 2013). This systematic review protocol was registered with the PROSPERO database (registration number: CRD42014005961).

Search strategy

The search strategies will be carried out by the research team (MS, JA, and MVZ) and an expert librarian (DZ). No language restriction will be enforced conditional to the provision of an English abstract. Using specific medical subject headings (MeSH) and text words, we will identify studies originating from LMICs published from 1996 onwards (year the use of HAART became standard (Carpenter et al., 1996)) through searches MEDLINE (PubMed interface), EMBASE (OVID interface), all EBM reviews from OVID (Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2013>, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to September 2013>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <third quarter 2013>, EBM Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2013>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <third quarter 2013>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <third Quarter 2013>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <third quarter 2013>), and Cochrane Central (manual search). Details concerning our exact search strategy are provided in *Additional file 1*. We will also screen grey literature sources, namely: Social Care Online; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); System for Information on Grey Literature in Europe (OpenSigle); National Guideline Clearing House; Health Development Agency; National Institutes of Health; Research Service Delivery and Organization Program (SDO); Research Register for Social Care; Google Scholar and OpenGrey. Furthermore, we will search official Websites of institutions active in the fields of HIV/AIDS and nutrition, along with bibliographic references of retrieved articles and reviews.

Our search strategy will combine the following subheadings: 1) Nutrition/nutritional indicators; 2) Antiretroviral treatment; 3) Immune response and 4) Low- and middle-income countries. The terms 'HIV' and 'AIDS' will not be included in the search strategy as we consider these notions to be captured under the second theme. All articles and reports retrieved during the identification phase will be combined in an Endnote file. Duplicates will then be extracted. Endnote entries will be further filtered to remove all pediatric and peri/postpartum literature. Details concerning these steps can be found in *Additional files 1 and 2*.

Study inclusion criteria

Participants and setting We will identify studies investigating the immune response according to nutritional markers in non-pregnant, treatment naive, HIV-1 infected adults. Participants will either be initiating HAART – a regimen consisting of three antiretroviral molecules - or receiving HAART for less than a year. All regimen composition will be considered. Malnutrition in LMICs is a great public health concern with prevalence as high as 69% in the general population (FAO, 2010). For this reason, we will focus on studies originating from these settings. We will use The World Bank Group's classification to identify those countries (see appendix of *Additional file 2*) (The World Bank Group).

Types of designs We will include experimental studies, namely, randomized controlled trials (RCTs) and cluster-randomized trials (CRTs); quasi-experimental studies including quasi-randomized trials, controlled before-after studies (CBAs) and interrupted time series studies (ITSs); as well as observational studies including cohort, case-control and cross-sectional studies.

Study exclusion criteria

Studies assessing children or adolescent, pregnant women, individuals either coinfecting or solely infected with HIV-2 will be excluded. Also, patients that are not about to start treatment or who have been on HAART for longer than a year will not be considered. Studies strictly reporting qualitative results will not be retained.

Outcomes Our primary outcome will be the immune response in the year following ART initiation either in terms of CD4 counts or percentage, or change in CD4 count between visits (either categorized or in continuous form). Secondary outcomes will include 1) immune treatment failure, and 2) time to

immune failure after ART initiation. All definitions of immune treatment failure will be considered providing they are solely based on CD4 response.

Determinants. Our main exposure will be malnutrition at time of treatment initiation and in the first year of treatment. As suggested by Soeters (2008), indicators of body composition and inflammatory activity will be considered, namely: weight, BMI, MUAC, SK, and BIA (a measure of BCM, %BCM, phase angle, extracellular water (ECW, intracellular water (ICW) and fat-free mass (FFM)) for the former category; and albumin, hemoglobin and C-reactive protein (CRP) for the latter (Soeters et al., 2008). Variables other than weight should be categorized according to validated cut-off values capable of identifying malnourished individuals in the populations at hand. Interpretation of BIA parameters should be made in relation to age and BMI adapted reference values for each given parameter. Only longitudinal variations in weight following ART initiation will be considered. Wasting syndrome will not be an item of interest because it refers to a cluster of symptoms that goes beyond simple malnutrition (Centers for Disease, 1987, Mangili et al., 2006).

Study selection procedure

Screening and eligibility

Study selection will be done in two stages. First, two independent researchers (JA (epidemiologist, PhD) and MS (PhDc)) will screen entries on titles and abstracts for relevance and presence of the selection criteria listed above. Articles will then be classified as i) included, ii) excluded or iii) uncertain. The inter-rater agreement will be computed using Cohen's Kappa before initiating the second stage. A sample size of 226 abstracts will be required for the calculations assuming a significance level α of 0,05 ($z = 1.96$), a significance level β of 0.20 ($z = 0.842$), $\kappa_0 = 70\%$, $\kappa_1 = 90\%$, and a positive rating of 10% per rater (Cantor, 1996). Second, the full text articles of selected abstracts (records categorized as included or uncertain) will be independently reviewed for further eligibility analysis using a standardized form with explicit inclusion and exclusion criteria (*Additional file 3*). Discordance between the authors will be resolved by consensus or through discussion with a senior epidemiologist (MVZ).

Data collection process

We wish to retrieve quantitative results exploring the association between the nutritional status and immune response as described in our objectives. As such, an association of measure- either frequency ratio or statistical test comparing a marker of malnutrition contained in the list mentioned above and a measure of the immune response- has to be provided. Survival analyses will also be considered – for example, time to immune failure according to nutritional status at baseline.

Reviewers will use a standardized data collection form to extract data such as study characteristics (country, setting, year of publication, study design, sample size); participants' characteristics (age, sex, ART naive or not, time since initiation of ART, type of ART regimen, other medication); outcomes (CD4 counts or percentage, change in CD4 counts, immune failure, definition of immune failure (if applicable)); and measures of the association between immune response and nutritional indicators with information concerning adjustments (univariate versus multivariate analyses, confounding variables) (*Additional file 3*). Initially the form will be piloted on a random sample to examine its reliability in data abstraction. According to the results, and if necessary, the form will be refined. JA and MS will independently extract the data. Unsettled disagreements will be resolved by discussion with a senior reviewer (MVZ).

Assessment of risk of bias and methodological quality

The scientific quality of individually selected articles will be appraised to identify studies with the best internal validity. To do so, standardized quality assessment tools tailored to each study design will be used to best assess methodological quality and risk of spurious associations. The Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool (CCRB) (Higgins JPT and Green S (editors), 2011) and Cochrane Effective Practice and Organization of Practice (EPOC) Risk of Bias Tool (Cochrane Effective Practice and Organisation of Practice (EPOC)) will be used for RCTs and quasi-experimental designs respectively. For cohort, case control and cross-sectional studies, we will use the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies with extended selection bias assessment. The latter encompasses the principal quality items identified by the *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement* (von Elm et al., 2008). As suggested by Groenwold and Rovers (2010), adherence to the STROBE statement assures that the presentation of study characteristics is done to facilitate scientific appraisal (Groenwold and Rovers, 2010). Domains of importance will include: explicit identification of the study population, methods of

outcome and determinant assessment, attrition rate and losses to follow up, incomplete outcome data, as well as other sources of bias. Quality assessment will be carried out independently by each reviewer (JA and MS). Disagreements will be resolved by discussions between reviewers and with a senior advisor (MVZ) if necessary. Inter-rater reliability will be computed using Cohen's Kappa to measure the inter-observer agreement.

Studies investigating nutritional factors and immune response in LMIC are greatly prone to publication bias due to language barriers, limited funding, limited interest, and so on. For this reason, grey literature will be extensively scrutinized to uncover relevant data. Furthermore, authors of the retained articles will be contacted directly to insure that no negative results have been withheld from publishing. These issues will be discussed in length in the systematic review. If enough studies within any given design (cross-sectional, case –control, cohorts) are identified to conduct a meta-analysis, funnel plots and trends tests will be used to assess publication bias.

Data synthesis

If the studies uncovered allow it, associative measures between malnutrition and immune indicators will be pooled through meta-analyses using The Cochrane Group's Review Manager software (RevMan 5.1) (Cochrane Information Management System (IMS), 2011). Data will be combined and analyzed by markers of undernutrition (BMI, MUAC, SK, BIA, albumin, hemoglobin or CRP) and/or subgroups of indicators (body composition vs inflammation). Where possible, and as suggested by Deeks (2002) and the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, summarized measures of effectiveness will be presented as such: for dichotomized outcomes (for example, presence/absence of immune failure), odds ratios or risk ratios and their respective confidence intervals will be used. For continuous outcomes, mean difference and its associated standard error will be used. For longitudinal studies, we will present risk ratios or hazard ratios. Odds ratios will be used in cross-sectional or case control studies. Categorical variables will be meta-analyzed in a dichotomous form (Deeks, 2002, Higgins et al., 2011b).

Graphical summaries of study estimates and aggregated direct estimates will be presented for each nutritional determinant if multiple studies are uncovered. We will not perform indirect comparisons. We believe that such analyses are inappropriate in our case due to the numerous potential confounders and effects modifiers unaccounted for in the methodology and/or analyses that are likely to differ between settings and studies.

The statistical heterogeneity across studies will be investigated using the I^2 statistic. . This statistic describes the percentage of total variation between studies that is due to sampling rather than methodological error (Higgins et al., 2003). Heterogeneity will be considered statistically significant if I^2 is over 50%. In the case of substantial heterogeneity, random –rather than fixed- model effects will be used (DerSimonian and Kacker, 2007). Separate sensitivity and/or sub-analyses will be conducted to assess heterogeneity across methodological factors such as study design, overall study quality, length of follow up, geographical region or type of variables. If possible, we will carry out separate meta-analyses of adjusted versus non-adjusted (or insufficiently adjusted) association measures. Reasons for clinical heterogeneity will be explored qualitatively a priori based on known literature. However, many known and unknown confounders and effect modifiers are likely to affect the association between malnutrition and immune response. For instance, it is possible that the presence of other viral or bacterial infections detected or not modifies the strength of the associations between malnutrition and response to HAART. Where conditions impede meta-analyses, data will be synthesized narratively. Our results will be presented according to the PRISMA Statement (Moher et al., 2009). Finally and if possible, quality of the overall evidence will be evaluated by aggregating quality ratings of individual studies using the GRADE working group system (Atkins et al., 2004).

Discussion

Although increased availability of first line HAART in LMICs has significantly reduced mortality and morbidity amongst people living with HIV/AIDS (PLA), undernutrition and weight loss persist (Mangili et al., 2006, Saghayam et al., 2007, Hadgu et al., 2013). Both act as strong predictors of excessive early mortality (Zachariah et al., 2006a, Marazzi et al., 2008, Madec et al., 2009, Palombi et al., 2009); possibly through poor immune reconstitution secondary to deficient nutritional status in PLA. With the rapid scale up of ART programs, concerns have also been growing about the sustainability and effectiveness of such programs (Bland, 2010). Currently, funds injected into HIV programs are diminishing and access to second line regimens in LMICs continues to be restricted. There is thus a growing need to optimize therapeutic success of first line ART, delay the need for therapeutic switch, and limit rates of resistance, which are on the rise, in those regions (Gupta et al., 2012).

With this systematic review we hope to clarify the association between malnutrition and immunological response to HAART in HIV+ population. More specifically we wish to establish whether ART drug treatment is suboptimal in the undernourished. Our clinical goals are to: 1) facilitate the

identification of patients at greater risk of inadequate immune response; and 2) help in differentiating between malnutrition in PLA and more advanced disease (that is greater inflammatory process). We believe our results will contribute to informing physicians and policy makers in settings where care strategies have to be optimized to limit therapeutic failure by shedding some light on the processes that contribute to suboptimal therapeutic response. We are aware that the studies we will uncover will present different limitations due to the complexity of the association of interest and the challenges associated with nutritional research in vulnerable groups. These limitations as well as bias and precision of estimates will be discussed in length in our review giving special attention to the possible publication bias of studies conducted in settings with limited resources and in non-English speaking populations by non-English speaking researchers. As suggested by the PRISMA statement, we wish this protocol to be part of an iterative process that respects accepted and transparent reporting methods (Moher et al., 2009).

List of abbreviations

ART, antiretroviral; BCM, body cell mass; BIA, bioelectrical impedance; BMI, body mass index; cART, combined antiretroviral treatment; CBAs, controlled before-after studies; CCRBT, Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool; CRP, C-reactive protein; CRTs, cluster-randomized trials; ECW, extracellular water; EPHPP, Effective Public Health Practice Project; EPOC, Cochrane Effective Practice and Organization of Practice; FFM, fat-free mass; HAART, highly active antiretroviral; HIV, human immunodeficiency virus; ICW, intracellular water; ITSs, interrupted time series studies; LMIC, low- and middle-income countries; MUAC, mid-upper arm circumference; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; OI, opportunistic infection; PEM, protein energy malnutrition; PLA, people living with HIV/AIDS; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT, randomized controlled trial; SK, skinfold; SSA, Sub-Saharan Africa; STROBE, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

Competing interests

The authors have no financial or non-financial competing interests.

Author's contribution

MS, EVL, JA and MVZ contributed to the conception and design of the review. MS and DZ developed the search strategies. MS and EVL drafted the manuscript. JA, EVL and MVZ were actively involved in critically revising the protocol for important intellectual content. DZ made a substantial contribution to the *Information sources and literature search* section, and to *Additional file 1*. All authors read and approved the final protocol.

Author's information

MS is a M.D./Ph.D. candidate currently completing her dissertation on the subject of nutrition in HIV research at Montreal University.

Acknowledgments

MS is a recipient of the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) *M.D./Ph.D bursary*. EVL is a recipient of a CIHR *Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarship*. JA is a recipient of a CIHR *Postdoctoral Fellowship*.

References

1. Shapouri RSR, Peters M, S. T: *International Food Security Assessment 2011-2021*. Washington, DC: Economic Research Service/US Department of Agriculture; 2011.
2. Sirotin N, Hoover D, Segal-Isaacson CJ, Shi Q, Adedimeji A, Mutimura E, Cohen M, Anastos K: **Structural determinants of food insufficiency, low dietary diversity and BMI: a cross-sectional study of HIV-infected and HIV-negative Rwandan women**. *BMJ open* 2012, **2**:e000714.
3. Seres DS: **Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support**. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2005, **20**:308-313.
4. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM, van Gemert WG: **A rational approach to nutritional assessment**. *Clinical Nutrition* 2008, **27**:706-716.
5. Cunningham-Rundles S, Ahrne S, Johann-Liang R, Abuav R, Dunn-Navarra AM, Grasseley C, Bengmark S, Cervia JS: **Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection**. *Nutrients* 2011, **3**:1042-1070.

6. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A: **Mechanisms of nutrient modulation of the immune response.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005, **115**:1119-1128; quiz 1129.
7. Marcos A, Nova E, Montero A: **Changes in the immune system are conditioned by nutrition.** *European journal of clinical nutrition* 2003, **57 Suppl 1**:S66-69.
8. Calder PC: **Feeding the immune system.** *The Proceedings of the Nutrition Society* 2013, **72**:299-309.
9. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP: **Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview.** *Am J Clin Nutr* 1997, **66**:464S-477S.
10. Anabwani G, Navario P: **Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview.** *Nutrition* 2005, **21**:96-99.
11. Schaible UE, Kaufmann SH: **Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts.** *PLoS medicine* 2007, **4**:e115.
12. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C: **Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition.** *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2001, **15**:2565-2571.
13. Grobler L, Siegfried N, Visser ME, Mahlungulu SS, Volmink J: **Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2013, **2**:CD004536.
14. Bland RM: **Body mass index, immune recovery and survival: an important but understudied relationship.** *Aids* 2010, **24**:2125-2126.
15. UNAIDS: **Global Report Fact Sheet.** In *Book Global Report Fact Sheet* (Editor ed.^eds.). City; 2011.
16. Faintuch J, Soeters PB, Osmo HG: **Nutritional and metabolic abnormalities in pre-AIDS HIV infection.** *Nutrition* 2006, **22**:683-690.
17. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA: **Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006, **42**:836-842.
18. Koethe JR, Heimburger DC: **Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa.** *Am J Clin Nutr* 2010, **91**:1138S-1142S.

19. Gupta V, Biswas A, Sharma SK: **Metabolic and body composition changes after six months of highly active antiretroviral therapy in northern Indian patients.** *International journal of STD & AIDS* 2011, **22**:46-49.
20. Johannessen A, Naman E, Gundersen SG, Bruun JN: **Antiretroviral treatment reverses HIV-associated anemia in rural Tanzania.** *BMC infectious diseases* 2011, **11**:190.
21. Padmapriyadarsini C, Swaminathan S, Karthipriya MJ, Narendran G, Menon PA, Thomas BE: **Morphologic and body composition changes are different in men and women on generic combination antiretroviral therapy--an observational study.** *The Journal of the Association of Physicians of India* 2010, **58**:375-377.
22. Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholie S, Rouet F, Seyler C, Danel C, Anglaret X: **Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in west African adults.** *Bull World Health Organ* 2008, **86**:435-442.
23. Saghayam S, Kumarasamy N, Cecelia AJ, Solomon S, Mayer K, Wanke C: **Weight and body shape changes in a treatment-naive population after 6 months of nevirapine-based generic highly active antiretroviral therapy in South India.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007, **44**:295-300.
24. Hadgu TH, Worku W, Tetemke D, Berhe H: **Undernutrition among HIV positive women in Humera hospital, Tigray, Ethiopia, 2013: antiretroviral therapy alone is not enough, cross sectional study.** *BMC public health* 2013, **13**:943.
25. Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, Roubenoff R, Gorbach SL, Skolnik PR: **Elevated resting energy expenditure among HIV-seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy.** *Aids* 1999, **13**:1351-1357.
26. Wakeham K, Harding R, Bamukama-Namakoola D, Levin J, Kissa J, Parkes-Ratanshi R, Muzaaya G, Grosskurth H, Lalloo DG: **Symptom burden in HIV-infected adults at time of HIV diagnosis in rural Uganda.** *Journal of palliative medicine* 2010, **13**:375-380.
27. Ivers LC, Cullen KA, Freedberg KA, Block S, Coates J, Webb P: **HIV/AIDS, undernutrition, and food insecurity.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009, **49**:1096-1102.
28. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, et al: **Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in**

- HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients.** *PloS one* 2011, **6**:e22661.
29. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, Rousseau F: **Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects.** *J Infect Dis* 2005, **191**:825-829.
30. Subbaraman R, Chaguturu SK, Mayer KH, Flanigan TP, Kumarasamy N: **Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007, **45**:1093-1101.
31. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Charoenyingwattana A, Mahasirimongkol S, Sura T, Chantratita W: **Risk factors for nevirapine-associated rash among HIV-infected patients with low CD4 cell counts in resource-limited settings.** *Current HIV research* 2008, **6**:65-69.
32. Lee JH, Suh OK, Lee MG: **Pharmacokinetic changes in drugs during protein-calorie malnutrition: correlation between drug metabolism and hepatic microsomal cytochrome P450 isozymes.** *Arch Pharm Res* 2004, **27**:693-712.
33. Berhe N, Tegabu D, Alemayehu M: **Effect of nutritional factors on adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected adults: a case control study in Northern Ethiopia.** *BMC infectious diseases* 2013, **13**:233.
34. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, Diakite N, Karcher S, Grundmann C, Marlink R, et al: **Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants.** *Aids* 2008, **22**:873-882.
35. Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M, Pasulani O, Arnould L, Makombe S, Harries AD: **Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi.** *Aids* 2006, **20**:2355-2360.
36. Argemi X, Dara S, You S, Mattei JF, Courpotin C, Simon B, Hansmann Y, Christmann D, Lefebvre N: **Impact of malnutrition and social determinants on survival of HIV-infected adults starting antiretroviral therapy in resource-limited settings.** *Aids* 2012, **26**:1161-1166.
37. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, Ferradini L, Balkan S, Pujades M, Fontanet A: **Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries.** *Aids* 2009, **27**:853-861.

38. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R: **The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy.** *HIV Med* 2006, **7**:323-330.
39. Maman D, Glynn JR, Crampin AC, Kranzer K, Saul J, Jahn A, Mwinuka V, Ngwira MH, Mvula H, Munthali F, McGrath N: **Very early anthropometric changes after antiretroviral therapy predict subsequent survival, in karonga, Malawi.** *The open AIDS journal* 2012, **6**:36-44.
40. Palombi L, Marazzi MC, Guidotti G, Germano P, Buonomo E, Scarcella P, Doro Altan A, Zimba Ida V, San Lio MM, De Luca A, Program D: **Incidence and predictors of death, retention, and switch to second-line regimens in antiretroviral- treated patients in sub-Saharan African Sites with comprehensive monitoring availability.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009, **48**:115-122.
41. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan AD, Ceffa S, Lio MM, Nielsen-Saines K, Palombi L: **Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings.** *AIDS research and human retroviruses* 2008, **24**:555-560.
42. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, Wood R, Laurent C, Sprinz E, Seyler C, 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.
43. Kelly P, Zulu I, Amadi B, Munkanta M, Banda J, Rodrigues LC, Mabey D, Feldman R, Farthing MJ: **Morbidity and nutritional impairment in relation to CD4 count in a Zambian population with high HIV prevalence.** *Acta Trop* 2002, **83**:151-158.
44. Hughes SM, Amadi B, Mwiya M, Nkamba H, Mulundu G, Tomkins A, Goldblatt D: **CD4 counts decline despite nutritional recovery in HIV-infected Zambian children with severe malnutrition.** *Pediatrics* 2009, **123**:e347-351.
45. Dwyer JT: **Concept of Nutritional Status and its Measurement.** In *Anthropometric Assessment of Nutritional Status*. Edited by Himes JH: Wiley-Liss; 1991: 5-28
46. Niyongabo T, Melchior JC, Henzel D, Bouchaud O, Larouze B: **Comparison of methods for assessing nutritional status in HIV-infected adults.** *Nutrition* 1999, **15**:740-743.
47. Norgan NG: **Laboratory and field measurements of body composition.** *Public Health Nutr* 2005, **8**:1108-1122.

48. Thomas DR: **Nutrition assessment in long-term care.** *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2008, **23**:383-387.
49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P: **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *Bmj* 2009, **339**:b2535.
50. Langlois EV, Miskurka M, Ziegler D, Karp I, Zunzunegui MV: **Protocol for a systematic review on inequalities in postnatal care services utilization in low- and middle-income countries.** *Systematic reviews* 2013, **2**:55.
51. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, et al: **Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996, **276**:146-154.
52. FAO: **The state of food insecurity in the world: Addressing food insecurity in protracted crises.** 2010.
53. **Country and Lending Groups** [<http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups>]
54. Centers for Disease C: **Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases.** *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 1987, **36 Suppl 1**:1S-15S.
55. Cantor AB: **Power calculation for the log rank test using historical data.** *Controlled clinical trials* 1996, **17**:111-116.
56. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]** [www.cochrane-handbook.org]
57. **EPOC Risk of Bias Tool** [<http://epoc.cochrane.org/epoc-methods>]
58. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandembroucke JP, Initiative S: **The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.** *Journal of clinical epidemiology* 2008, **61**:344-349.
59. Groenwold RH, Rovers MM: **The Catch-22 of appraisals on the quality of observational studies.** *Journal of clinical epidemiology* 2010, **63**:1059-1060.
60. **Review Manager (RevMan) Version 5.1** [<http://ims.cochrane.org/revman>]

61. Deeks JJ: **Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes.** *Statistics in medicine* 2002, **21**:1575-1600.
62. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, et al: **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.** *Bmj* 2011, **343**:d5928.
63. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: **Measuring inconsistency in meta-analyses.** *Bmj* 2003, **327**:557-560.
64. DerSimonian R, Kacker R: **Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update.** *Contemporary clinical trials* 2007, **28**:105-114.
65. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, et al: **Grading quality of evidence and strength of recommendations.** *Bmj* 2004, **328**:1490.
66. Gupta RK, Jordan MR, Sultan BJ, Hill A, Davis DH, Gregson J, Sawyer AW, Hamers RL, Ndembu N, Pillay D, Bertagnolio S: **Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis.** *Lancet* 2012, **380**:1250-1258.

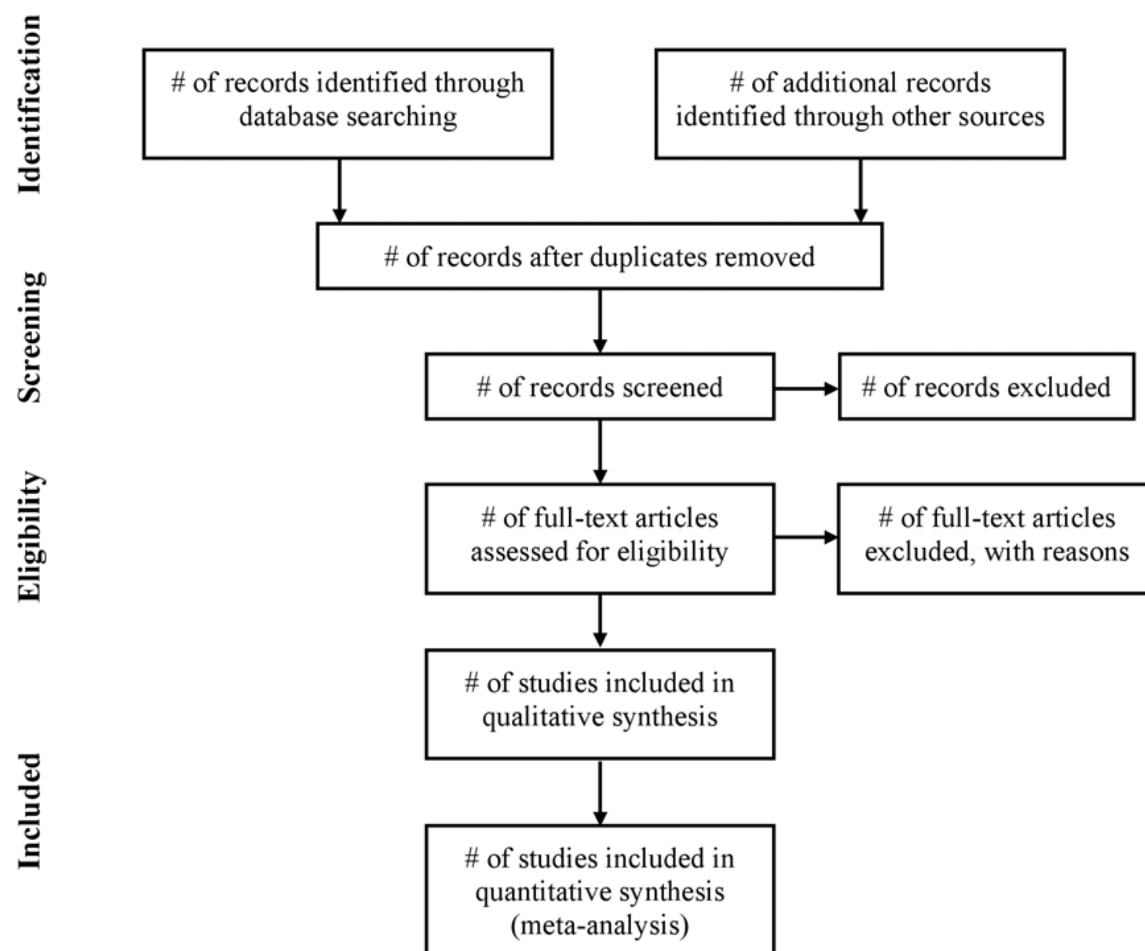
Additional files

Additional file 1. Title: Search strategy MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central

Additional file 2. Title: Endnote file manipulations

Additional file 3. Title: Data collection form

Figure 1. Flow of information through the different phases of a systematic review. Source. Moher *et al.* (2009)



4.4. Article 4. *Statut immunologique des patients VIH+ malnutris initiant le TARVHA dans les pays à ressources limitées : Une revue systématique*

Titre: Immunological status among malnourished HIV+ patients initiating HAART in resource limited settings: A systematic review

Auteurs : Maryline Sicotte, Joséphine Aho, Étienne V. Langlois, Chantal Bemeur et Maria Victoria Zunzunegui

État actuel de l'article : Cet article a été soumis à la revue *PLOS ONE* le 1^{er} mars 2015.

Contribution de l'étudiante : L'étudiante a conceptualisé l'étude en collaboration avec J.A. et M.V.Z.. De plus, M.S. a complété la recherche de la littérature, la sélection des articles, et l'évaluation de la qualité des articles retenus. Elle a de plus largement participé à la rédaction du manuscrit sous la supervision de MVZ et CB, en collaboration avec J.A..

Contribution des coauteurs : J.A. a participé à la sélection des articles, à l'évaluation de la qualité des articles retenus et à la rédaction du manuscrit. E.V.L. a complété les méta-analyses et le graphique à cet effet, en plus de contribué à l'écriture. M.V.Z. et C.B. ont collaboré à l'interprétation des résultats et à la révision du contenu scientifique.

Immunological status among malnourished HIV+ patients initiating HAART in resource limited settings: A systematic review

Sicotte, Maryline ^{1,2*}; Aho, Joséphine³; Langlois, Étienne V. ⁴; Bemeur, Chantal ^{5,6}; and Zunzunegui, Maria Victoria ^{1,2}

¹ School of Public Health, Montreal University, Pavillon 7101 Parc Avenue, Casier Postal 6128, Succursale Centre-Ville, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7

² Montreal University Public Health Research Institute (IRSPUM), Pavillon 7101 Parc Avenue, Casier Postal 6128, Succursale Centre-Ville, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7

³ Institute of Tropical Medicine, Nationalestraat 155 – 2000, Antwerp, Belgium

⁴ Alliance for Health Policy and Systems Research, World Health Organization, 20 avenue Appia, 1211, Geneva, Switzerland

⁵ Department of Nutrition, Montreal University, CP 6128, Succursale Centre-ville, Montreal, Canada, H3C 3J7

⁶ Research Centre of the Montreal University Hospital Center, Tour Viger, 900 rue St-Denis, Montreal, Quebec, Canada, H2X 0A9

* Corresponding author

Abstract

Introduction: The superimposed effect of malnutrition onto HIV infection in patients initiating highly active antiretroviral therapy remains unclear to this day. Our objective was to investigate the effect of nutritional deficiencies on immune function at treatment initiation and within the first year of treatment in settings where malnutrition is common.

Methods: We conducted a systematic review of the literature published from 1996 onwards through searches in MEDLINE (PubMed interface), EMBASE (OVID interface), Cochrane Central (OVID interface) and grey literature. Studies conducted in low- and middle-income settings that investigated the association between malnutrition and the immunological response to highly active antiretroviral therapy in HIV+ naive were retrieved and analyzed. A meta-analysis was conducted where possible.

Results: Ten observational studies investigating the association between baseline nutritional status and immune response, either at time of treatment initiation or within the first year thereafter, met our inclusion criteria. In unadjusted analyses, we uncovered significant covariation between nutrition and immunological indicators at time of therapy initiation. Most longitudinal studies and meta-analysis of relevant studies suggested poorer immunological responses among malnourished HIV+ patients, although we failed to observe a significant association between baseline nutritional status and immune reconstitution. Selection bias affected many studies which were judged to be of poor quality. Results were reported according to the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) Statement.

Conclusion: Our review suggests a covariation between malnutrition and lower immune response to highly active antiretroviral therapy among HIV+ adults, although it is based on poor quality evidence. We suspect that selection bias across selected studies led to an underestimation of the true measure of association. More studies are required to shed light on this association.

Introduction

Since early 2000, ample efforts have been deployed to maximize the number of seropositive individuals receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in low- and middle- income countries (LMIC); this increase in treatment access has been associated with challenges unseen in high income countries (HIC). Issues such as excess early mortality (Severe et al., 2005, Braitstein et al., 2006, Marazzi et al., 2008), tuberculosis immune reconstitution syndrome (Corbett et al., 2003, Meintjes et al., 2008) and high rates of lost to follow up (LTFU) (van Oosterhout et al., 2005, Rosen et al., 2007) have contributed to greater therapeutic complexity in resource limited settings. Moreover, in these populations, HIV infection has been superimposed to prevalent undermining health issues such as malnutrition. Before HIV, malnutrition was the most common cause of immunosuppression worldwide (Cunningham-Rundles et al., 2011). Nutritional deficiencies weaken the cell-mediated and innate immunity (Cunningham-Rundles et al., 2005, Calder, 2013) through mechanisms such as atrophy of the thymus and lymphoid tissue, alteration of T cell subsets, decrease in T cell counts and lessening of the cytokine response (Marcos et al., 2003, Cunningham-Rundles et al., 2005); leading to a greater vulnerability to infections. HIV, itself generates a deficient nutritional state by decreasing dietary intake, increasing metabolic demands, reducing gastrointestinal absorption (Semba and Tang, 1999, Piwoz and Preble, 2001, de Pee and Semba, 2010) as well as reducing the ability for income generating activities and increasing food insecurity (Weiser et al., 2011, Weiser et al., 2012). As such, malnutrition and HIV are part of a vicious cycle with deleterious immunological and health effects (Semba and Tang, 1999).

Despite antiretroviral treatment, malnutrition, either before initiation or during therapy, has largely been associated with negative outcomes such as increased mortality (Mangili et al., 2006, Johannessen et al., 2008, Toure et al., 2008, Madec et al., 2009, May et al., 2010, Argemi et al., 2012) and disease progression (Harris et al., 2008, Gupta et al., 2011a, Tafese et al., 2012, Mathews et al., 2013) but also with poor adherence (Berhe et al., 2013) and LTFU (Toure et al., 2008, Palombi et al., 2009, Zachariah et al., 2011, Evans et al., 2012). A potential interaction between ART and nutritional deficiencies leading to pharmacokinetic alterations and decrease bioavailability has also been suspected (Lee et al., 2004, Raiten, 2011). Some authors have failed to uncover an association between body mass index (BMI) and circulating concentration of ART (Ramachandran et al., 2007, Hemanth Kumar et al., 2009). Nonetheless, links between malnutrition and exacerbated side effects such hepatotoxicity, renal dysfunction, rash, hyperlactemia (Sanne et al., 2005, Subbaraman et al., 2007,

Kiertiburanakul et al., 2008, Nishijima et al., 2011, Johnson et al., 2012, Wester et al., 2012) have been observed in people living with HIV/AIDS (PLHA) under treatment. All together this suggests that malnutrition could hamper the beneficial effects of therapy in presence of nutritional deficiencies; consequently leading to suboptimal treatment efficacy and an increased risk of therapeutic failure.

In the past decade, an increasing number of international organizations have taken a stand to support nutritional interventions in PLHA alongside HAART distribution (Rawat et al., 2013a). As such, since 2001, experts recommend integrating nutritional interventions as part of a comprehensive response to the HIV epidemic (Nations, 2001, UNAIDS, 2008). However, to this day, no hard evidence has been obtained to demonstrate the impact of malnutrition on immune function and reconstitution in patients receiving HAART (Bland, 2010, UNAIDS, 2011, Sirotin et al., 2012). Furthermore, authors have failed to show consistent immunological advantages among those receiving nutritional supplements together with HAART (Cantrell et al., 2008, Swaminathan et al., 2010, Grobler et al., 2013, Rawat et al., 2013a).

The immunological response to HAART is a strong predictor of negative health outcomes such as opportunistic infections (OI), progression to AIDS (Zoufaly et al., 2011) and early mortality (Coutinho et al., 2008, Palombi et al., 2010, Ravimohan et al., 2013), independently of virological suppression (Gutierrez et al., 2008, Tan et al., 2008, Corbeau and Reynes, 2011). With this systematic review, our objective is to study the associations between the nutritional status and immune response in seropositive patients receiving HAART in LMICs. We hypothesize that macro-nutritional deficiencies in PLHA, either at time of treatment initiation or in the first year of treatment, will lead to a suboptimal immune response to HAART independently of disease stage.

Methods

The search strategies, study selection procedures and quality rating tools used for this systematic review have been described in length in a previously published and registered protocol (PROSPERO database: CRD42014005961) (Sicotte et al., 2014). Studies providing an English-language abstract were identified with the help of an expert librarian through searches in MEDLINE (PubMed interface, 1980 to December 21st 2013, EMBASE (OVID interface, 1980 to December 21st 2013), Cochrane Central (OVID interface, 1980 to December 21st 2013) as well as grey literature. Only entries dating after 1996, year of the introduction of HAART as standard therapeutic approach, were considered. We searched key words and MeSH terms associated with the following categories:

1) nutrition/nutritional indicators; 2) antiretroviral treatment; 3) immune response and 4) low- and middle-income countries. Pertinent websites, Cochrane database and bibliographic references of retrieved reviews or articles were also hand searched. Details concerning our search strategies and the exhaustive list of keywords used have been previously published (Sicotte et al., 2014). Our original independent variables included weight loss, BMI, mid-upper arm circumference (MUAC), skinfold, bioelectrical impedance (BIA), albumin, hemoglobin/anemia and C-reactive protein (CRP). Only one modification was made to this list. The independent variable 'weight loss/gain' was dropped a posteriori because we believed that it failed to capture a state of undernutrition on its own. No changes were made to the dependent variables which included CD4 (counts), immunological/immune/therapeutic response/failure/success, and time to immune/therapeutic failure.

Study selection criteria

We identified studies from LMICs investigating the immune response in treatment naive, HIV infected adults in relation to malnutrition, as captured by abovementioned nutritional markers. We focused on undernutrition as a state of malnutrition, as the term 'malnutrition' is often used indifferently to refer both to under- and overnutrition. In undernutrition, macro- and/or micronutrient supply are continuously below minimum dietary requirements (Seres, 2005, Soeters et al., 2008). The choice of predictor variables was based on the operationalized definition of malnutrition proposed by Soeters et al. (2008). To insure homogeneity across study populations, only studies which focused exclusively on individuals who met ART initiation criteria at enrollment were retained. Similarly, only studies which evaluated the immunological results within the first year of treatment were considered. However, due to the limited number of available studies pertaining to our subject, the following modifications were made to our original selection criteria. For research reports using national databases of patients initiating HAART, it proved impossible to exclude pregnant women. We thus reconsidered our exclusion criteria and kept studies that could not ascertain and exclude pregnant participants. However, we persisted to reject studies that focused exclusively on peri-partum women. Among the full text articles evaluated, only one study was rejected based on the high proportion of pregnant women (16%) in its initial study population (Auld et al., 2011). Similarly, while we initially wished to exclude studies with HIV-2 infected or co-infected participants, we realized that patients were not consistently tested for HIV-2 at entry. Only one study from West Africa did so explicitly (Toure

et al., 2008). This study included a very small number of HIV-2 infected and co-infected patients (6%) and we chose to retain it nonetheless, noting that this variable was associated with treatment success.

Study selection procedure and quality assessment

Entries were initially screened on titles and abstracts by two independent reviewers (JA and MS) for relevance using the inclusion criteria mentioned above. The Cohen's Kappa computed at this stage indicated a very good inter-observer agreement ($K=0.819$). Full text articles for the selected abstracts were then independently assessed for further eligibility using a standardized form previously described (*Additional file 3* in Sicotte et al. 2014) (Sicotte et al., 2014). The quality of selected articles was assessed using the *Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies* with extended selection bias assessment (Langlois et al., 2013, Sicotte et al., 2014). Since only observational studies were selected, we did not have to resort to other quality assessment tools. Studies were classified as either high, moderate or weak based on the EPHPP score, indicating respectively very high, low or very low internal validity. Discrepancies or disagreement concerning selection, eligibility or quality assessment were resolved by discussion between the two independent reviewers and/or with a senior epidemiologist (MVZ). The three reviewers (JA, MS, MVZ) completely agreed on the final selection of full text articles. We personally contacted all the authors of the retained articles to insure that no negative results had been withheld from publishing and to clarify aspects of their methodology. One article (Madec et al., 2007) was accepted on the basis of new and unpublished data obtained directly from the authors.

Data synthesis

All the entries retained for quality assessment are presented here, independently of quality rating. We estimated a random effects meta-analysis model for studies that used identical dependent and independent variables (Higgins et al., 2003). We used the upper and lower confidence interval (CI) limits to compute the standard error estimate ($[\ln(\text{upper CI}) - \ln(\text{lower CI})] / 3.92$, for $\alpha=5\%$). Data analysis was performed using Stata IC 12.0 (StataCorp LP, USA). When methodological heterogeneity across studies prohibited the pooling of results, a qualitative review of the methodology and outcomes was carried out as suggested by Slavin (1995).

Risk of bias assessment

Risk of bias was summarized using a 'risk of bias summary' figure. This tool proposed by the Cochrane's Collaboration integrates the reviewers judgment on the probability of biases for each study (Higgins et al., 2011a). It is presented as a cross-tabulation that allows for study comparison and overall rating of the study quality.

Ethics

Most of the authors declared to have conducted their research according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki. However, despite our efforts, it was impossible to confirm ethical approval for the use of human subject or procurement of written informed consent for every study.

Results

The search of electronic journal and databases yielded 1967 abstracts. Another 34 entries were uncovered by hand searching websites, grey literature and the reference list of retrieved articles. After removing duplicates and removing pediatric and peri-partum studies (for details see additional file 2 in Sicotte et al. (2014)), we were left with 1100, of which 82 were potentially eligible studies and for which we obtained full articles. Finally, 10 articles respected the inclusion criteria and contributed to this review (Figure 1). Two studies focused exclusively on patients at time of treatment initiation while the balance (n=8) evaluated the prospective immunological response following HAART commencement according to baseline determinants. Studies were quite different in terms of control groups, follow-up time, definition of immunological response, and amount of missing data. Only 2 out of the 10 eligible studies contained results that could be pooled for meta-analysis. Based on methodological differences, the other studies were too heterogeneous and meta-analysis could not be conducted. As an alternative, we performed a qualitative assessment and summarized the methodology and results of all 10 studies in the form of narrative tables (Table 1 and 2)(Slavin, 1995).

Association between malnutrition and immune function at time of HAART initiation

Amongst the 10 studies retained, only 3 contained data on the association between malnutrition and the immunological status at time of treatment initiation (Zachariah et al., 2006b, Koethe et al., 2010b, Sudfeld et al., 2013a). Two studies were conducted in southern Africa, in the neighbouring countries of Zambia and Malawi; while the third one originated from Tanzania. One study

used BMI as a marker of undernutrition, while the remaining two focused on indicators of inflammation (anemia and hypoalbuminemia).

In Koethe *et al.* (2010b), the authors presented frequencies of CD4 categories across decreasing strata of BMI (Koethe et al., 2010b). Progressively greater proportions of deeply immunosuppressed patients in lower BMI strata were observed. However, no measure of association was provided. Using the data available, we estimated a crude measure of association between low BMI ($< 18.5\text{kg/m}^2$) and immunosuppression ($\text{CD4} < 200\text{ cells/mm}^3$). Chi square calculation indicated a statistically significant association between low BMI and low CD4 at time of HAART initiation ($\chi^2 = 167.5$ (1df), $p < 0.001$). However, this study suffered from a strong selection bias (figure 2). Only patients who remained active (and alive) after 6 months of HAART were retrospectively included in cross sectional analyses. In addition, mortality and LTFU, which were frequent, were shown to be associated with lower median CD4 and a low BMI (Table 1). Consequently, this study was judged to be of poor quality according to the EPHPP tool. Zachariah et al. (2006), risk factors associated with $\text{CD4} \geq 350\text{ cells}/\mu\text{l}$ were investigated in 401 patients classified as a WHO stage III or IV in the study period (Zachariah et al., 2006b). According to local practices, all these patients were eligible for HAART initiation independently of their CD4 levels. A greater odds of $\text{CD4} \geq 350\text{ cells}/\mu\text{l}$ at baseline in patients with hemoglobin levels $> 10\text{ g/dl}$ was seen in unadjusted analyses (Zachariah et al., 2006b). However, this association lost its significance after adjustment for sex, WHO clinical stage, BMI, active TB, total lymphocytes count (TLC), and WHO defining diseases (table 2). The authors did investigate BMI as a risk factor, but they used an unusual cutoff ($\text{BMI} > 22$) that is not recognized as being indicative of malnutrition according to the WHO (WHO, 1995b). However, they did find a significant association between BMI and CD4 in both crude and adjusted analyses. This study was judged to be of moderate quality (figure 2).

Finally, in Sudfeld et al. (2013a), the authors failed to observe a significant association between hypoalbuminemia and categories of CD4 at enrollment ($p_{\text{crude}} = 0.117$, $p_{\text{adj}} = 0.762$) (Sudfeld et al., 2013a) in 3389 PLHA in Zambia. However, these analyses used hypoalbuminemia rather than CD4 as the outcome. Via data provided by the authors, we tested for associations between low albumin levels ($< 3.5\text{ g/dl}$) and immunosuppression ($\text{CD4} < 200\text{ cells/mm}^3$) at baseline. We also failed to uncover a significant result (χ^2 (1df) = 1.104, $p = 0.3$).

Collating results of cross-sectional studies

All studies had relatively large sample sizes (table 1). The demographic characteristics were similar across all studies and quite representative of HIV infected populations in Africa (Diero et al., 2006) (Druyts et al., 2013). These three studies were very heterogeneous in their methodology; none used the same nutritional markers or outcome definition. Therefore, results could not be directly compared either in terms of prevalence of malnutrition or measure of association. Furthermore, only one study pursued multivariate analyses. A global appreciation of the studies' conclusions suggests that a significant crude association may exist between anemia or low BMI and immunosuppression at time of treatment initiation (table 2). However, this association may not be independent of disease stage, presence of opportunistic infection(OI) and/or may be concealed when controlling for other markers of malnutrition (Zachariah et al., 2006b).

Association between malnutrition at time of treatment initiation and immune reconstitution post-HAART

We identified eight studies that investigated the association between malnutrition at time of treatment initiation and the immune response in the first year of treatment. All studies were conducted in Sub-Saharan Africa (SSA) (Barth et al., 2008, Toure et al., 2008, Koethe et al., 2010a, Evans et al., 2012, Anude et al., 2013, Sudfeld et al., 2013a, Sudfeld et al., 2013b); except for one located in Cambodia (Madec et al., 2007). Due to the scant literature, and despite our initial wish to focus solely on the immune response in the first year of HAART, we included two studies which did not meet this criterion. These studies, written by the same authors, analyzed data contributed by participants over a median period of 19 and 21 months after HAART initiation (Sudfeld et al., 2013a, Sudfeld et al., 2013b).

Investigation of undernutrition markers as predictors of post-HAART immune response

Six studies investigated the effect of $BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ at time of treatment initiation and immunological reconstitution. However, distinct measures of the immune response were employed across studies with the exception of Evans et al. (2012) and Toure et al. (2008) (Toure et al., 2008, Evans et al., 2012).

In Barth et al. (2008), 609 patients were followed for 1 year post-HAART; 67% of the initial cohort remained after 52 weeks (Barth et al., 2008). While the measure of association was not directly reported, the authors stated to have observed a significant association both in uni- and multivariate analyses between very low BMI and poor immunological response. Few details were provided

concerning the profile of patients recruited, percent of agreement, baseline discrepancies and characteristics of those deceased or LTFU. Moreover, no specification on the statistical nature of this association was provided by the authors. Unfortunately, we were unable to obtain clarifications of those effects and this study was deemed to be of poor quality.

In Evans et al. (2012), 8406 PLHA frequenting an urban HIV clinic in Johannesburg were included (Evans et al., 2012). This cohort had the lowest proportion of malnourished patients of the studies included in this review; only 22% had a baseline BMI \leq 18.5. Authors formed 4 groups according to baseline BMI and presence of oropharyngeal candidiasis (OC). We focused only on the results of patients without OC. Among these patients, no significant association was found between low BMI and immune failure at 6 or 12 months post HAART. This study was considered to be of poor quality due to high risk of selection bias and lack of information on data collection methods.

In Koethe et al. (2010a), the authors focused on median change in CD4 after 6 months of HAART in 30,097 Zambian patients (Koethe et al., 2010b). Analyses were restricted to those active for more than 6 months post HAART. Compared to participants with a BMI \geq 18.5, the median gain in CD4 in those with severe undernutrition (BMI $<$ 16) was statistically lower (but not clinically relevant according to the authors). Due to the high risk of selection bias and the absence of adjusted analyses, this study was judged to be of low quality (figure 2).

In Madec et al. (2007), response to HAART was assessed in 1,735 Cambodian patients over the course of one year (Madec et al., 2007). It should be noted that in Cambodia, PLHA initiating treatment are mostly men (58.4%) and are deeply immunosuppressed (median baseline CD4 = 20). At baseline, the study population contained 4.8% of non-naïve patients but adjustment for previous exposure to ART was carried out. In the original text, the authors stated having calculated a weak correlation coefficient between CD4 count and hemoglobin, weight or BMI gain. However, no measures of association were provided. Through correspondence with the authors, we obtained unpublished crude and adjusted results from logistic regressions. As seen in table 2, baseline grades of anemia and BMI failed to statistically predict immune response at 6 months. However, the data hinted at a possible link between severe anemia (Hb \leq 10 g/dl) and immunological reconstitution. This study was the only one to be judged of good quality according to the EPHPP tool. However, while baseline CD4 counts were available for 93% of the cohort, this percentage dropped to 55% at 12 months post HAART. According to the authors, missing data corresponded to individuals with very poor health for whom laboratory

tests were not necessary to decide on HAART indication. A category for missing data was introduced in the logistic regression analyses.

In Sudfeld et al. (2013b), the authors evaluated the effect of a low BMI on mean change in CD4 counts between consecutive visits, up to a median 19.7 months (IQR: 8.3-31.5) after HAART initiation (Sudfeld et al., 2013b). This study employed the population recruited for a randomized trial on multivitamins. Though the trial failed to find a difference between treatment arms in terms of morbidity and mortality, it had to be stopped prematurely due to abnormal elevation of alanine transaminase (ALT) in participants receiving high dose multi-vitamins compared to a standard dose (Isanaka et al., 2012). Among severely undernourished individuals submitted to higher dosage, this augmentation in ALT contributed to a non-statistical greater risk of death (Isanaka et al., 2012). This group constituted less than 7% of the entire study population. Furthermore, analyses were restricted to those with ≥ 2 CD4 counts available (79%). No significant differences in mean CD4 gains were seen across categories of BMI. This study was considered of moderate quality. No or little information was provided on the exact number and/or profile of LTFU and/or deceased patients, but authors roughly estimated LTFU at 10-15%.

In Toure et al. (2008), the authors examined the effect of baseline BMI (and anemia) on the odds of immune failure at 6 months in a large cohort in West Africa (Toure et al., 2008). In multivariate analyses, low BMI was not associated with immunological reconstitution (table 2). However, out of 10,211 patients initially enrolled, only 33% were alive and active after 6 months of HAART; hence contributed to the analyses. Furthermore, 6% of all patients were either infected or co-infected with HIV-2. While there is no indication that malnutrition is differentially associated with HIV-2, the risk of immune failure was higher in this group. However, the authors did control for type of seropositivity. Due to high risk of selection bias and scarce provision of information on data collection methods, this study was classified as weak (figure 2).

Collating results for undernutrition markers

All 6 studies had large sample sizes. Median age and proportion of female were comparable across studies aside from the study from Cambodia whose population consisted mostly of men (Madec et al., 2007). Only two studies were sufficiently homogenous in their methodology to be pooled (Toure et al., 2008, Evans et al., 2012). A meta-analysis of these studies failed to show a significant association between low BMI at baseline and CD4 response at 6 months post HAART (pooled OR estimate (95 % CI)

= 1.05 (0.86 – 1.27)) (figure 3). However, both studies were judged to be of poor quality. Nonetheless, another study, assessed to be of good quality, with slightly different dependent variable also failed to uncover a significant association with low BMI (Madec et al., 2007).

Investigation of inflammation markers as predictors of post-HAART immune response

Four studies investigated the effect of baseline anemia or hypoalbuminemia on immune reconstitution. None used the same outcome.

In Anude et al. (2013), the authors failed to find an association in uni- or multivariate analyses between severe anemia and poor immune response 12 months post-HAART (Anude et al., 2013). However, analyses were restricted to a subgroup of patients active and alive after 6 months, increasing the risk for selection bias. Moreover, although the data was collected prospectively, the statistical methods employed were cross-sectional. Hence, this study was assessed to be of weak quality.

In Madec et al. (2007), univariate analyses suggested the existence of a significant association between grades of anemia and immune success after 6 months of HAART (Madec et al., 2007). However, significance was lost after adjustment for confounders (*unpublished results – provided by authors*).

Sudfeld et al. (2013a) employed the same baseline population as described in Sudfeld et al. (2013b) (Sudfeld et al., 2013a, Sudfeld et al., 2013b). Those excluded at baseline were not statistically different than the study population. Multivariate analyses failed to reveal a statistical association between baseline hypoalbuminemia and mean CD4 gains across time. No or little information was provided on the profile of those LFTU or deceased in the course of the cohort. Nonetheless, this study was judged to be of moderate quality.

The study of Toure et al. (2008) identified severe anemia as a significant predictor of the inability to increase CD4 \geq 50 cells after 6 months of HAART in multivariate analyses (table 2) (Toure et al., 2008). This study was judged to be of poor quality due to an important selection bias.

Collating results for inflammatory markers

All 4 studies had a good to excellent statistical power and were comparable in terms of baseline sociodemographic characteristics. Because of lack of homogeneity in the choice of determinants and/or outcomes, meta-analyses could not be generated. Severe anemia was found to be weakly but significantly associated with the risk of immune failure at 6 months. However, many studies suffered

from strong selection bias. No other significant association was found between albumin or hemoglobin and immune reconstitution, independently of the outcome definition or study quality.

Covariation between nutritional and immune markers

Although this was not part of our objectives, we wished to comment on the covariation of continuous nutritional and immunological markers post HAART initiation. A total of 5 articles, uncovered during our literature search, met our inclusion criteria but were excluded because they employed continuous rather than categorized nutritional markers (Olawumi and Olatunji, 2006, Saghayam et al., 2007, Esposito et al., 2008, Soeters et al., 2008, Chauhan et al., 2011). Three studies investigated the covariation between weight loss and CD4 counts post HAART; one found a significant association (Saghayam et al., 2007) while the other two failed to do so (Olawumi and Olatunji, 2006, Esposito et al., 2008). Two prospective cohorts also evaluated the risk of immunological failure in relation to weight loss (Rajasekaran et al., 2007, Melsew et al., 2013). However, median duration of follow up was respectively 19 and 36 months. Both studies found a statistically significant association between loss of weight and increased risk of immune failure.

Three studies investigated covariation between inflammatory and immune markers. Twelve months post HAART, gains in hemoglobin (Chauhan et al., 2011) and albumin levels (Olawumi and Olatunji, 2006, Chauhan et al., 2011) were found to be associated with gains in CD4. Similarly, Rajasekaran et al (2007), also reported a significant relation between decreasing levels of hemoglobin and increased risk of immune failure but this study focused on the data collected 12 to 36 months post initiation (Rajasekaran et al., 2007).

While the content of these studies will not be reviewed in detail here, it should be mentioned that most entries had faulty methodology including insufficient/small sample size (Olawumi and Olatunji, 2006, Saghayam et al., 2007, Esposito et al., 2008, Chauhan et al., 2011), homogenous population (Chauhan et al., 2011), unspecified observation period (Olawumi and Olatunji, 2006), provision of unadjusted results (Saghayam et al., 2007, Chauhan et al., 2011), and selection bias (Rajasekaran et al., 2007).

Discussion

This systematic review examined associations between 1) malnutrition and poor immune function at time of HAART initiation, and 2) baseline malnutrition and immune reconstitution within the first 12 months of treatment in LMICs. A qualitative summary of available data at treatment

initiation found a significant covariation between certain nutritional and immunological indicators. The strength of this association appeared to be stronger for BMI and anemia. However, most of these analyses were unadjusted, hence, could be attributable to unaccounted factors. Confounding by disease stage, presence of OI and/or other nutritional markers cannot be excluded (Zachariah et al., 2006b). Looking at longitudinal data, we failed to uncover an obvious significant association between baseline malnutrition and the immune response post HAART; independently of the nutritional indicator. Methodologically flawed studies hinted at a possible statistical link between low BMI and anemia with poor immunological response at post HAART (Barth et al., 2008, Toure et al., 2008).

Too few authors thoroughly investigated the association between prevalent conditions of malnutrition and immunological response in LMICs to allow us to draw definitive conclusions. As such, 60% of the publications retained were deemed of poor quality, to which selection bias was a major contributor. Out of 10 authors, 6 chose to restrict their analysis to patients active and alive after 6 or 12 months of HAART. Amongst these, mortality and LTFU varied between 2-14% and 8-31% at 6 and 12 month respectively. In all 6 studies, malnutrition and immunosuppression were systematically identified as risk factors for LTFU and/or mortality during HAART. These results mirror previous data that linked undernutrition to poor adherence to care (Berhe et al., 2013), high proportion of LTFU and excess early mortality (Palombi et al., 2009, Bland, 2010, Ekouevi et al., 2010, Liu et al., 2011, Evans et al., 2012). Exclusion of deceased and LTFU individuals from analyses increased the likelihood of selection bias, threatening the study's internal validity. Hence, we suspect that measures of association between baseline malnutrition and immune function reported here underestimate the true relation.

Data from HICs is also scarce. An overview of the literature only yielded a few studies that met our inclusion criteria, none of those used hemoglobin or albumin as predictive factors. One study from Koethe et al. (2011) among 915 naive patients initiating treatment in Tennessee observed a strong association between BMI < 20 and low CD4 counts either at time of HAART initiation or 12 months later compared to individuals with a BMI between 25-30 (Koethe et al., 2011b). At time of treatment initiation, 16% of enrolled participants had a BMI < 20. Those with missing values or LTFU after 12 months had similar baseline CD4 and BMI than those retained in analyses. Very similar results were obtained in another cohort of 808 naive male subjects starting HAART as part of various American randomized trials, of which only 2.8% had BMI < 18.5 (Palermo et al., 2011). This last study restricted its analyses to patients who demonstrated a virological response to treatment. No description and/or quantification of excluded, deceased and LTFU patients were provided.

Although our review is the first on the subject, our conclusions approximate those of Grober et al. (2013) on nutritional supplementation. In their systematic review, these authors failed to demonstrate immunological benefits of nutritional interventions in treated and untreated patients (Grobler et al., 2013). However, and similarly to us, they were limited by the quantity and quality of available data in LMIC (most RCTs were from HICs) as well as by the heterogeneity across the interventions being compared. Consequently, no definitive conclusions could be drawn concerning the effect of macronutritional supplementation on immunological parameters.

Over the past decade, there has been a rapid and dramatic increase in access to HAART across developing countries. Physicians and organisations on the field have faced therapeutic challenges unseen in HICs such as increasing resistance development (Gupta et al., 2012) as well as limited access to 2nd and 3rd line regimen (Boyd and Cooper, 2007, Kumarasamy and Krishnan, 2013). Consequently, concerns among HIV specialists are now shifting to improving treatment outcome, maximising therapeutic success and minimising the development of mutations in LMICs (Kitkungvan et al., 2008, Wainberg, 2009). Addressing malnutrition in PLHA may be the key, as strong biological ties link malnutrition, immune response and ART pharmacology (Lee et al., 2004, Cunningham-Rundles et al., 2005, Raiten, 2011, Calder, 2013).

Limitations

As mentioned earlier, we uncovered a limited number of publications in the field of malnutrition and HAART. Amongst these, many faced methodological constraints (ex. incapacity to identify and/or exclude pregnant women from analyses). Consequently, we were forced to broaden our inclusion criteria, for example, by including studies that could not ascertain pregnancy. Moreover, we had to use multiple outcome definitions. Altogether, these factors contributed to increasing the heterogeneity across studies, thereby limiting our capacity to carry out meta-analyses. However, our screening of the literature was thorough and we believe to have retrieved all research on the subject of interest. Nonetheless, we fear that publication bias might have affected the availability of data on the topic at hand.

Furthermore, in spite of our original selection criteria and for the reasons stated above, we had to include two studies that did not limit their analyses to the first year of HAART. However, available evidence suggests that the immunological response in the first months or first year following HAART initiation may differ from the longer term response. For example, excess mortality and LTFU has been

reported in the first 3-6 months compared to HICs (Seres, 2005, Braitstein et al., 2006, Stringer et al., 2006, Marazzi et al., 2008). After this initial period, the remaining population could hold characteristics that differentiate them from those deceased or LTFU. Similarly, CD4 trajectories following HAART initiation appear to behave differently in the first few months of treatment compared to mid- and longer term post HAART (Koethe et al., 2011b, Li et al., 2012). Hence, we believe that the length of FU and time frame investigated should be chosen carefully as they may not be comparable.

Conclusions

As demonstrated here, the quality of the evidence available to this day did not allow us to draw clear conclusions on the association between malnutrition and immunological treatment response. However, data is hinting at a possible association between deficient nutritional status and diminished immune response to HAART. While policies and frameworks have shown growing recognition of the importance of food and nutrition in addressing the AIDS epidemic in the last decade, strong evidence is lacking concerning the nature of this association. Better quality studies are required to shed new light on this topic. Furthermore, in fields where research and publications are scarce, such as the topic at hand, authors should be sensitized to the necessity of using clinically validated cut-offs as well as homogenized determinant and outcome definitions to ease the comparison of published data.

Acknowledgments

Thanks to Daniele Ziegler for her assistance with the literature screen and search strategies.

References

1. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan AD, Ceffa S, et al. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS research and human retroviruses*. 2008;24(4):555-60. doi: 10.1089/aid.2007.0217. PubMed PMID: 18366314.
2. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006;367(9513):817-24. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68337-2. PubMed PMID: 16530575.
3. Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, et al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *The New England journal of medicine*. 2005;353(22):2325-34. doi: 10.1056/NEJMoa051908. PubMed PMID: 16319381.
4. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*. 2003;163(9):1009-21. doi: 10.1001/archinte.163.9.1009. PubMed PMID: 12742798.

5. 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. *The Lancet infectious diseases*. 2008;8(8):516-23. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70184-1. PubMed PMID: 18652998; PubMed Central PMCID: PMC2804035.
6. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS medicine*. 2007;4(10):e298. doi: 10.1371/journal.pmed.0040298. PubMed PMID: 17941716; PubMed Central PMCID: PMC2020494.
7. van Oosterhout JJ, Bodasing N, Kumwenda JJ, Nyirenda C, Mallewa J, Cleary PR, et al. Evaluation of antiretroviral therapy results in a resource-poor setting in Blantyre, Malawi. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2005;10(5):464-70. doi: 10.1111/j.1365-3156.2005.01409.x. PubMed PMID: 15860093.
8. Cunningham-Rundles S, Ahrne S, Johann-Liang R, Abuav R, Dunn-Navarra AM, Grasseley C, et al. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients*. 2011;3(12):1042-70. Epub 2012/02/01. doi: 10.3390/nu3121042. PubMed PMID: 22292110; PubMed Central PMCID: PMC3260491.
9. Calder PC. Feeding the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2013;72(3):299-309. Epub 2013/05/22. doi: 10.1017/S0029665113001286. PubMed PMID: 23688939.
10. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1119-28; quiz 29. Epub 2005/06/09. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.036. PubMed PMID: 15940121.
11. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *European journal of clinical nutrition*. 2003;57 Suppl 1:S66-9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601819. PubMed PMID: 12947457.
12. Piwoz EG, Preble EA. VIH/SIDA et nutrition: Un examen de la littérature et des recommandations pour les soins et le soutien nutritionnel en Afrique Subsaharienne. *USAIDS*, 2001.
13. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *The British journal of nutrition*. 1999;81(3):181-9. PubMed PMID: 10434844.
14. de Pee S, Semba RD. Role of nutrition in HIV infection: review of evidence for more effective programming in resource-limited settings. *Food and nutrition bulletin*. 2010;31(4):S313-44. PubMed PMID: 21214036.
15. Weiser SD, Gupta R, Tsai AC, Frongillo EA, Grede N, Kumbakumba E, et al. Changes in food insecurity, nutritional status, and physical health status after antiretroviral therapy initiation in rural Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012;61(2):179-86. doi: 10.1097/QAI.0b013e318261f064. PubMed PMID: 22692093; PubMed Central PMCID: PMC3948100.
16. Weiser SD, Young SL, Cohen CR, Kushel MB, Tsai AC, Tien PC, et al. Conceptual framework for understanding the bidirectional links between food insecurity and HIV/AIDS. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1729S-39S. doi: 10.3945/ajcn.111.012070. PubMed PMID: 22089434; PubMed Central PMCID: PMC3226026.
17. Argemi X, Dara S, You S, Mattei JF, Courpotin C, Simon B, et al. Impact of malnutrition and social determinants on survival of HIV-infected adults starting antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Aids*. 2012;26(9):1161-6. Epub 2012/04/05. doi: 10.1097/QAD.0b013e328353f363. PubMed PMID: 22472856.
18. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(6):836-42. PubMed PMID: 16477562.

19. 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: two-year outcomes and determinants. *Aids*. 2008;22(7):873-82. PubMed PMID: 18427206.
20. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, Ferradini L, Balkan S, Pujades M, et al. Weight gain at three months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries. *Aids*. 2009;27(7):853-61. PubMed PMID: 19287299.
21. May M, Boulle A, Phiri S, Messou E, Myer L, Wood R, et al. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: A collaborative analysis of scale-up programmes. *The Lancet*. 2010;376(9739):449-57. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2810%2960666-6>. PubMed PMID: 2010438976.
22. Johannessen A, Naman E, Ngowi BJ, Sandvik L, Matee MI, Aglen HE, et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC infectious diseases*. 2008;8:52. Epub 2008/04/24. doi: 1471-2334-8-52 [pii] 10.1186/1471-2334-8-52. PubMed PMID: 18430196; PubMed Central PMCID: PMC2364629.
23. Harris RJ, Sterne JA, Abgrall S, Dabis F, Reiss P, Saag M, et al. Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. *Antiviral therapy*. 2008;13(8):959-67. PubMed PMID: 19195321.
24. Mathews SE, Srivastava D, Balayadav R, Sharma A. Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinicoimmunologic stages of the disease. *Journal of laboratory physicians*. 2013;5(1):34-7. doi: 10.4103/0974-2727.115929. PubMed PMID: 24014966; PubMed Central PMCID: PMC3758702.
25. Gupta A, Nadkarni G, Yang WT, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP, et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2011;6(12):e28691. doi: 10.1371/journal.pone.0028691. PubMed PMID: 22220193; PubMed Central PMCID: PMC3248405.
26. Tafese Z, Berhan Y, Abebe H. Changes in nutritional, functional and immunological status of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *Ethiopian medical journal*. 2012;50(1):75-87. PubMed PMID: 22519164.
27. Berhe N, Tegabu D, Alemayehu M. Effect of nutritional factors on adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected adults: a case control study in Northern Ethiopia. *BMC infectious diseases*. 2013;13:233. Epub 2013/05/25. doi: 10.1186/1471-2334-13-233. PubMed PMID: 23701864; PubMed Central PMCID: PMC3669031.
28. Palombi L, Marazzi MC, Guidotti G, Germano P, Buonomo E, Scarcella P, et al. Incidence and predictors of death, retention, and switch to second-line regimens in antiretroviral- treated patients in sub-Saharan African sites with comprehensive monitoring availability. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(1):115-22. PubMed PMID: 20380075.
29. Evans D, Maskew M, Sanne I. Increased risk of mortality and loss to follow-up among HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis and malnutrition before antiretroviral therapy initiation: a retrospective analysis from a large urban cohort in Johannesburg, South Africa. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;113(3):362-72. doi: 10.1016/j.oooo.2011.09.004. PubMed PMID: 22669142; PubMed Central PMCID: PMC3370659.
30. Zachariah R, Tayler-Smith K, Manzi M, Massaquoi M, Mwagomba B, van Griensven J, et al. Retention and attrition during the preparation phase and after start of antiretroviral treatment in Thyolo, Malawi, and Kibera, Kenya: implications for programmes? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011;105(8):421-30. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.04.014. PubMed PMID: 21724219.

31. Lee JH, Suh OK, Lee MG. Pharmacokinetic changes in drugs during protein-calorie malnutrition: correlation between drug metabolism and hepatic microsomal cytochrome P450 isozymes. *Arch Pharm Res.* 2004;27(7):693-712. PubMed PMID: 15356995.
32. Raiten DJ. Nutrition and pharmacology: general principles and implications for HIV. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1697S-702S. doi: 10.3945/ajcn.111.019109. PubMed PMID: 22089445; PubMed Central PMCID: PMC3225603.
33. Hemanth Kumar AK, Ramachandran G, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Anitha S, et al. Pharmacokinetics of lamivudine & stavudine in generic fixed-dose combinations in HIV-1 infected adults in India. *The Indian journal of medical research.* 2009;130(4):451-7. PubMed PMID: 19942751; PubMed Central PMCID: PMC2853745.
34. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Anitha S, et al. Steady-State Pharmacokinetics of Nevirapine in HIV-1 Infected Adults in India. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill : 2002).* 2007;6(4):251-4. doi: 10.1177/1545109707301344. PubMed PMID: 18216399.
35. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PloS one.* 2011;6(7):e22661. Epub 2011/07/30. doi: 10.1371/journal.pone.0022661. PubMed PMID: 21799928; PubMed Central PMCID: PMC3143186.
36. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *The Journal of infectious diseases.* 2005;191(6):825-9. PubMed PMID: 15717255.
37. Subbaraman R, Chaguturu SK, Mayer KH, Flanigan TP, Kumarasamy N. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;45(8):1093-101. PubMed PMID: 17879931.
38. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Charoenyingwattana A, Mahasirimongkol S, Sura T, Chantratita W. Risk factors for nevirapine-associated rash among HIV-infected patients with low CD4 cell counts in resource-limited settings. *Current HIV research.* 2008;6(1):65-9. Epub 2008/02/22. PubMed PMID: 18288977.
39. Johnson DC, Chasela C, Maliwichi M, Mwafongo A, Akinkuotu A, Moses A, et al. Tenofovir use and renal insufficiency among pregnant and general adult population of HIV-infected, ART-naive individuals in Lilongwe, Malawi. *PloS one.* 2012;7(7):e41011. doi: 10.1371/journal.pone.0041011. PubMed PMID: 22848422; PubMed Central PMCID: PMC3407169.
40. Wester CW, Eden SK, Shepherd BE, Bussmann H, Novitsky V, Samuels DC, et al. Risk factors for symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis among combination antiretroviral therapy-treated adults in Botswana: results from a clinical trial. *AIDS research and human retroviruses.* 2012;28(8):759-65. doi: 10.1089/AID.2011.0303. PubMed PMID: 22540188; PubMed Central PMCID: PMC3399551.
41. Rawat R, Faust E, Maluccio JA, Kadiyala S. The impact of a food assistance program on nutritional status, disease progression, and food security among people living with HIV in Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2013. doi: 10.1097/QAI.000000000000079. PubMed PMID: 24326603.
42. Nations U. Declaration of commitment of HIV/AIDS. In: assembly UNG, editor. 2001.
43. UNAIDS. Policy brief: HIV, food security and nutrition. 2008.
44. UNAIDS. UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Fact sheet. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2011.

45. Sirotin N, Hoover D, Segal-Isaacson CJ, Shi Q, Adedimeji A, Mutimura E, et al. Structural determinants of food insufficiency, low dietary diversity and BMI: a cross-sectional study of HIV-infected and HIV-negative Rwandan women. *BMJ open*. 2012;2(2):e000714. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000714. PubMed PMID: 22505309; PubMed Central PMCID: PMC3329607.
46. Bland RM. Body mass index, immune recovery and survival: an important but understudied relationship. *Aids*. 2010;24(13):2125-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833cfd76. PubMed PMID: 20639726.
47. Cantrell RA, Sinkala M, Megazinni K, Lawson-Marriott S, Washington S, Chi BH, et al. A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2008;49(2):190-5. doi: 10.1097/QAI.0b013e31818455d2. PubMed PMID: 18769349; PubMed Central PMCID: PMC3847664.
48. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Yoojin L, Sukumar B, Iliayas S, Karthipriya J, et al. Nutritional supplementation in HIV-infected individuals in South India: a prospective interventional study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(1):51-7. doi: 10.1086/653111. PubMed PMID: 20509768.
49. Grobler L, Siegfried N, Visser ME, Mahlungulu SS, Volmink J. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:CD004536. Epub 2013/03/02. doi: 10.1002/14651858.CD004536.pub3. PubMed PMID: 23450554.
50. Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, Bogner JR, Fatkenheuer G, Wasmuth JC, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(3):364-71. doi: 10.1093/jinfdis/jiq055. PubMed PMID: 21208929; PubMed Central PMCID: PMC3130441.
51. Ravimohan S, Tamuhla N, Steenhoff AP, Letlhogile R, Makutu DK, Nfanyana K, et al. Early immunologic failure is associated with early mortality among advanced HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy with active tuberculosis. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(11):1784-93. doi: 10.1093/infdis/jit368. PubMed PMID: 23908475; PubMed Central PMCID: PMC3814836.
52. Coutinho A, Mermin J, Ekwaru J, editors. Utility of routine viral load, CD4 count, and clinical monitoring among HIV infected adults in Uganda: a randomized trial [abstract 125]. 15th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Alexandria, VA. Boston.
53. Palombi L, Dorrucci M, Zimba I, Scarcella P, Mancinelli S, Buonomo E, et al. Immunologic response to highly active antiretroviral therapy and mortality reduction in a cohort of human immunodeficiency virus-positive persons in mozambique. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;83(5):1128-32. doi: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0705>. PubMed PMID: 2011388308.
54. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood*. 2011;117(21):5582-90. doi: 10.1182/blood-2010-12-322453. PubMed PMID: 21403129.
55. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, et al. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Current HIV research*. 2008;6(2):100-7. PubMed PMID: 18336257.
56. Tan R, Westfall AO, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2008;47(5):553-8. doi: 10.1097/QAI.0b013e31816856c5. PubMed PMID: 18285713.
57. Scotte M, Langlois EV, Aho J, Ziegler D, Zunzunegui MV. Association between nutritional status and the immune response in HIV + patients under HAART: protocol for a systematic review.

- Systematic reviews. 2014;3:9. doi: 10.1186/2046-4053-3-9. PubMed PMID: 24513015; PubMed Central PMCID: PMC3922999.
58. Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support. *Nutrition in clinical practice* : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2005;20(3):308-13. Epub 2005/10/07. PubMed PMID: 16207668.
59. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clinical nutrition*. 2008;27(5):706-16. PubMed PMID: 18783855.
60. Auld AF, Mbofana F, Shiraishi RW, Sanchez M, Alfredo C, Nelson LJ, et al. Four-year treatment outcomes of adult patients enrolled in Mozambique's rapidly expanding antiretroviral therapy program. *PloS one*. 2011;6(4):e18453. Epub 2011/04/13. doi: 10.1371/journal.pone.0018453. PubMed PMID: 21483703; PubMed Central PMCID: PMC3070740.
61. Langlois EV, Miskurka M, Ziegler D, Karp I, Zunzunegui MV. Protocol for a systematic review on inequalities in postnatal care services utilization in low- and middle-income countries. *Systematic reviews*. 2013;2:55. doi: 10.1186/2046-4053-2-55. PubMed PMID: 23830501; PubMed Central PMCID: PMC3717005.
62. Madec Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C, et al. Response to highly active antiretroviral therapy among severely immuno-compromised HIV-infected patients in Cambodia. *Aids*. 2007;21(3):351-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328012c54f>. PubMed PMID: 2007059615.
63. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. PubMed PMID: 12958120; PubMed Central PMCID: PMC192859.
64. Slavin RE. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48(1):9-18. PubMed PMID: 7853053.
65. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. PubMed PMID: 22008217; PubMed Central PMCID: PMC3196245.
66. Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ, Chi BH, Nyirenda CK, Limbada MI, et al. Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010;53(4):507-13. Epub 2009/09/05. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181b32baf. PubMed PMID: 19730111.
67. Zachariah R, Teck R, Ascurra O, Humblet P, Harries AD. Targeting CD4 testing to a clinical subgroup of patients could limit unnecessary CD4 measurements, premature antiretroviral treatment and costs in Thyolo District, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100(1):24-31. doi: 10.1016/j.trstmh.2005.06.018. PubMed PMID: 16202436.
68. Sudfeld CR, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, Chalamilla GE, et al. Association of serum albumin concentration with mortality, morbidity, CD4 T-cell reconstitution among tanzanians initiating antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;207(9):1370-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit027>. PubMed PMID: 2013227603.
69. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series. 1995;854:1-452. Epub 1995/01/01. PubMed PMID: 8594834.
70. Diero LO, Shaffer D, Kimaiyo S, Siika AM, Rotich JK, Smith FE, et al. Characteristics of HIV infected patients cared for at "academic model for the prevention and treatment of HIV/AIDS" clinics in western Kenya. *East African medical journal*. 2006;83(8):424-33. PubMed PMID: 17153655.

71. Druyts E, Dybul M, Kanters S, Nachega J, Birungi J, Ford N, et al. Male sex and the risk of mortality among individuals enrolled in antiretroviral therapy programs in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2013;27(3):417-25. doi: 10.1097/QAD.0b013e328359b89b. PubMed PMID: 22948271.
72. Anude CJ, Eze E, Onyegbutulem HC, Charurat M, Etiebet MA, Ajayi S, et al. Immuno-virologic outcomes and immuno-virologic discordance among adults alive and on anti-retroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1). doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-113>. PubMed PMID: 2013158576.
73. Barth RE, van der Meer JT, Hoepelman AI, Schrooders PA, van de Vijver DA, Geelen SP, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2008;27(10):977-84. Epub 2008/07/17. doi: 10.1007/s10096-008-0534-2. PubMed PMID: 18629557.
74. Koethe JR, Limbada MI, Giganti MJ, Nyirenda CK, Mulenga L, Wester CW, et al. Early immunologic response and subsequent survival among malnourished adults receiving antiretroviral therapy in Urban Zambia. *Aids*. 2010;24(13):2117-21. Epub 2010/06/15. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833b784a. PubMed PMID: 20543657; PubMed Central PMCID: PMC2919155.
75. Sudfeld CR, Isanaka S, Mugusi FM, Aboud S, Wang M, Chalamilla GE, et al. Weight change at 1 mo of antiretroviral therapy and its association with subsequent mortality, morbidity, and CD4 T cell reconstitution in a Tanzanian HIV-infected adult cohort. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(6):1278-87. PubMed PMID: CN-00867657 NEW.
76. Isanaka S, Mugusi F, Hawkins C, Spiegelman D, Okuma J, Aboud S, et al. Effect of high-dose vs standard-dose multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;308(15):1535-44. doi: 10.1001/jama.2012.13083. PubMed PMID: 23073950; PubMed Central PMCID: PMC3811009.
77. Chauhan NK, Vajpayee M, Singh A. Usefulness of hemoglobin and albumin as prognostic markers for highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *Indian journal of medical sciences*. 2011;65(7):286-96. doi: 10.4103/0019-5359.107389. PubMed PMID: 23422702.
78. Esposito FM, Coutsooudis A, Visser J, Kindra G. Changes in body composition and other anthropometric measures of female subjects on highly active antiretroviral therapy (haart): A pilot study in Kwazulu-Natal, South Africa. *The southern African journal of HIV medicine*. 2008:36-42.
79. Olawumi HO, Olatunji PO. The value of serum albumin in pretreatment assessment and monitoring of therapy in HIV/AIDS patients. *HIV Med*. 2006;7(6):351-5. PubMed PMID: 16903978.
80. Saghayam S, Kumarasamy N, Cecelia AJ, Solomon S, Mayer K, Wanke C. Weight and body shape changes in a treatment-naive population after six months of nevirapine-based generic highly active antiretroviral therapy in South India. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(2):295-300. PubMed PMID: 17173234.
81. Melsew YA, Terefe MW, Tessema GA, Ayele TA. Rate of Immunological Failure and its Predictors among Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy at Debremarkos Hospital, Northwest Ethiopia: A Retrospective Follow up Study. *Journal of AIDS and clinical research*. 2013;4(5).
82. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Vijila S, Gomathi C, Raja K. Predictors of failure of first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults: Indian experience. *Aids*. 2007;21 Suppl 4:S47-53.
83. Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C, et al. Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2010;15 Suppl 1:34-42. Epub 2010/07/14. doi: TMI2505 [pii]

10.1111/j.1365-3156.2010.02505.x. PubMed PMID: 20586958; PubMed Central PMCID: PMC2919326.

84. Liu E, Spiegelman D, Semu H, Hawkins C, Chalamilla G, Aveika A, et al. Nutritional status and mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Tanzania. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204(2):282-90. doi: 10.1093/infdis/jir246. PubMed PMID: 21673040.

85. Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, Stinnette SE, Sterling TR. An optimal body mass index range associated with improved immune reconstitution among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(9):952-60. doi: 10.1093/cid/cir606. PubMed PMID: 21946189; PubMed Central PMCID: PMC3189168.

86. Palermo B, Bosch RJ, Bennett K, Jacobson JM. Body mass index and CD4+ T-lymphocyte recovery in HIV-infected men with viral suppression on antiretroviral therapy. *HIV clinical trials*. 2011;12(4):222-7. doi: 10.1310/HCT1204-222. PubMed PMID: 22044858; PubMed Central PMCID: PMC3342850.

87. Gupta RK, Jordan MR, Sultan BJ, Hill A, Davis DH, Gregson J, et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet*. 2012;380(9849):1250-8. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61038-1. PubMed PMID: 22828485; PubMed Central PMCID: PMC3790969.

88. Boyd MA, Cooper DA. Second-line combination antiretroviral therapy in resource-limited settings: facing the challenges through clinical research. *Aids*. 2007;21 Suppl 4:S55-63. doi: 10.1097/01.aids.0000279707.01557.b2. PubMed PMID: 17620754.

89. Kumarasamy N, Krishnan S. Beyond first-line HIV treatment regimens: the current state of antiretroviral regimens, viral load monitoring, and resistance testing in resource-limited settings. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2013;8(6):586-90. doi: 10.1097/COH.0000000000000004. PubMed PMID: 24100872.

90. Kitkungvan D, Apisarnthanarak A, Laowansiri P, Mundy LM. Secure antiretroviral therapy delivery in a resource-limited setting: streamlined to minimize drug resistance and expense. *HIV Med*. 2008;9(8):636-41. doi: 10.1111/j.1468-1293.2008.00611.x. PubMed PMID: 18643857.

91. Wainberg MA. Two standards of care for HIV: why are Africans being short-changed? *Retrovirology*. 2009;6:109. doi: 10.1186/1742-4690-6-109. PubMed PMID: 19951412; PubMed Central PMCID: PMC2789723.

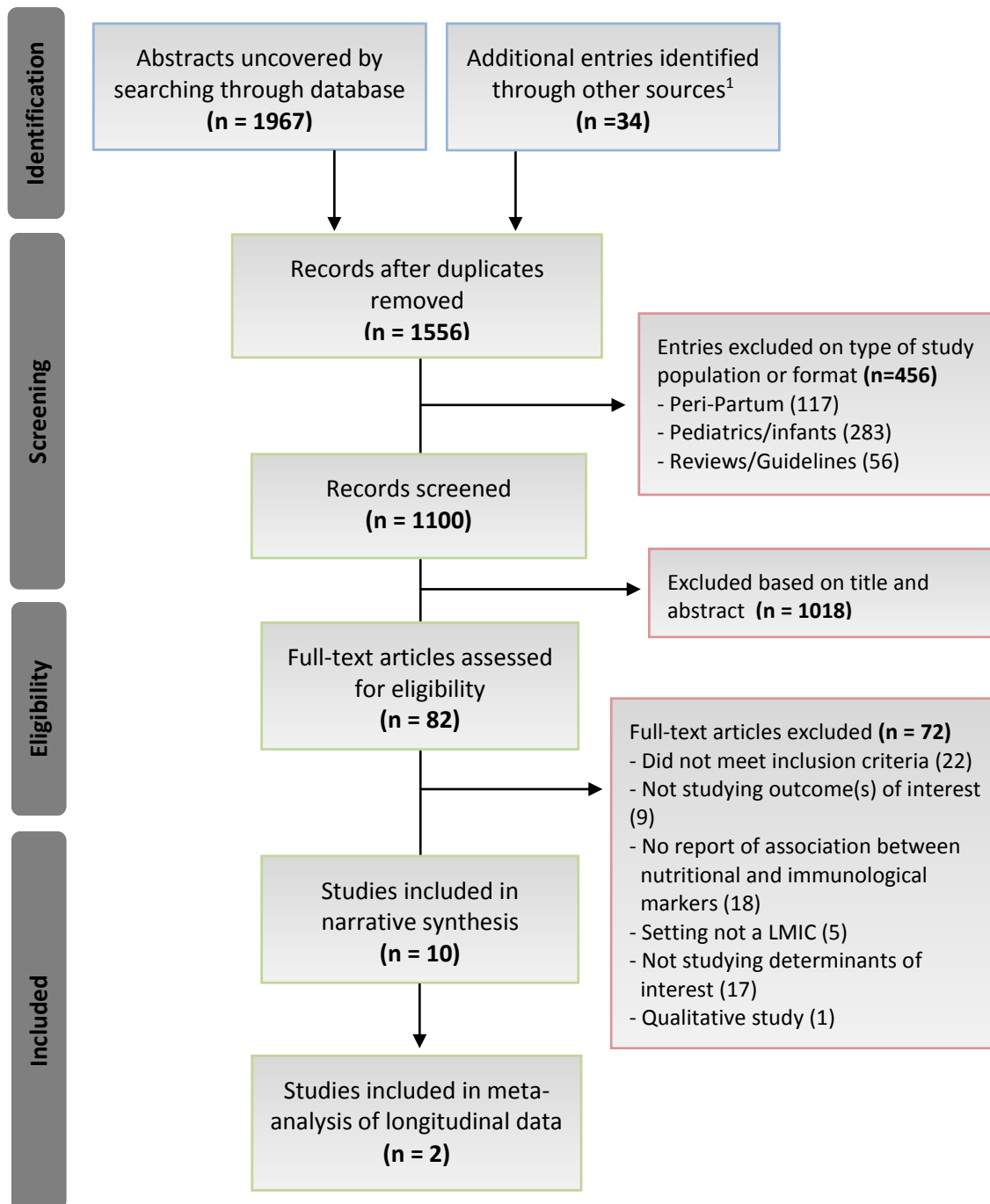
92. Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwangi A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296(7):782-93. Epub 2006/08/15. doi: 296/7/782 [pii] 10.1001/jama.296.7.782. PubMed PMID: 16905784.

93. Li N, Spiegelman D, Drain P, Mwiru RS, Mugusi F, Chalamilla G, et al. Predictors of weight loss after HAART initiation among HIV-infected adults in Tanzania. *Aids*. 2012;26(5):577-85. Epub 2011/12/14. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834f9851. PubMed PMID: 22156968.

Supporting Information

S1 Table. Prisma Checklist

Figure 1. Flow chart



¹Social Care Online; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); System for information on Grey Literature in Europe (OpenSigle); National Guideline Clearing House; Health Development Agency; National Institutes of Health; Research Service Delivery and Organization Programme (SDO); Research Register for Social Care; Google Scholar and OpenGrey; reference list of retrieved article

Table 1. Methods of eligible studies

Study	Country, study period	Design (Duration of FU)	Setting and population	Sample size ¹ , % LTFU at end of FU, % deceased at end of FU	Risk factor for LTFU and mortality	HAART initiation criteria	ART regimen and other treatments	Median age (yrs), % female
Cross sectional studies at time of treatment initiation								
Koethe (2010b)	Zambia, 2004-2008	Cross-sectional at HAART initiation	Adult, HIV-1 infected, naïfs to ART, met treatment initiation criteria and initiated HAART with the Zambian National ART Program. Analyses restricted to patients active/alive for ≥ 6 m post HAART and weight available at 6 m	27915, 39%, 23%	LTFU: not specified but statistically different according to authors Mortality: baseline BMI < 16, weight loss post HAART	WHO stage 4 disease OR CD4 < 200 OR WHO stage 3 disease + CD4 < 350	ART: 3TC + NVP/EFV + d4T/ AZT Other : cotrimazole if CD4 < 200	35.2, 63%
Zachariah (2006)	Malawi, 2003-2004	Cross-sectional at HAART initiation	Adult, HIV-1 infected, WHO stage III/ IV, met treatment initiation criteria and initiated HAART at the Thyolo hospital during the study period	401, N/A	N/A	WHO clinical stages III / IV (without CD4 counts)	ART: d4T + 3TC + NVP Other: not discussed	34, 71%
Cohort studies								
Anude (2013)	Nigeria, 2008-2009	Cross-sectional at 12 m post HAART	Random selection of patients alive and active after 12 m of HAART from a prospective cohort adults HIV-1 +, naïfs to ART, met ART initiation criteria and initiated HAART at a participating site	628, 31%, ?%	LTFU: Age, baseline Hb, baseline CD4, ART regimen Mortality: not specified	CD4 < 200 irrespective of WHO staging OR WHO stage III/IV irrespective of CD4	ART: TDF/ AZT/d4T + 3TC + NVP/ EFV Other: cotrimazole if CD4 < 200	35, 64%

Barth (2008)	South Africa, 2003-2006	Cohort (12 m post HAART)	Adult, HIV-1 infected, naïfs to ART, met treatment initiation criteria and initiated HAART at the Ndlovu Medical Centre	609, 15%, 19%	LTFU: baseline CD4 Mortality: not specified	Stage IV defining illness irrespective of CD4 or CD4 < 200 irrespective of clinical stage	ART: 3TC + d4T+ NVP/ EFV Other: Not specified	34.9, 71%
Evans (2012)	South Africa, 2004-2009	Cohort (12 m post HAART)	Adult, HIV-1 infected, naïfs to ART, met treatment inclusions criteria and initiated HAART at the Themba Lethu Clinic	8406, 10%, 8%	LTFU: sex, baseline BMI, baseline Hb, baseline CD4 and AST Mortality: sex, age, baseline BMI, baseline, Hb, baseline CD4 and AST	CD4 count <200 irrespective of WHO stage OR WHO Stage IV AIDS-defining illness irrespective of CD4 count	ART: d4T/ AZT + 3TC + EFV/NVP Other: fluconazole only for patients with OC	36.2, 62%
Koethe (2010a)	Zambia, 2004-2009	Cross-sectional at 6 m post HAART	Adult, HIV-1 infected, naïfs to ART, met treatment initiation criteria, initiated HAART with the Zambian National ART Program. Analyses restricted to patients active/alive for ≥ 6 m post HAART with available CD4 counts at 6 m (12% excluded)	33097, 10%, 6%	LTFU and mortality: age, sex, baseline BMI,, baseline Hb, baseline CD4,WHO stage	WHO stage 4 disease OR CD4 cell count < 200 OR WHO stage 3 disease + CD4 <350	ART: 3TC + NVP/EFV + d4T/AZT Other: cotrimazole if CD4 < 200	35, 62%
Madec (2007)	Cambodia, 2001-2005	Cohort (median time: 13 m post HAART)	Adults, HIV-1 infected, met treatment initiation criteria and initiated HAART at the Preth Bath Norodom Sihanouk hospital (4.8% non-naive)	1735, 2%, 11%	LTFU and mortality: age, baseline Hb, baseline BMI, baseline CD4,HAART discontinuation	WHO stage IV OR CD4 < 200	ART: d4T + 3TC + EFV/NVP Other: cotrimazole if CD4< 200, fluconazole if CD4<50	32(W)-35(M), 41.8%

Sudfeld (2013b)	Tanzania, 2006-2009	Cohort (median time: 19.7 m post HAART)	Adults, HIV-1 infected, met treatment initiation criteria, initiated HAART while taking part in RCT on multi-vitamins (stopped prematurely due to elevation of ALT in those receiving high dose vitamins), held in clinics providing HAART under the Tanzania National AIDS Program. Analyses restricted to patients with ≥ 2 CD4 counts during FU (79%)	3389, ?%, 13%	LTFU: not specified Mortality: baseline BMI	WHO stage IV, CD4 < 200 or WHO stage III + CD4 < 350	ART: d4T/AZT + 3TC+ NVP/EFV Other: cotrimazole if CD4 < 200	?, 68%
Sudfeld (2013a)	Tanzania, 2006-2009	Cohort (median time: 21.2 m post HAART)	Adults, HIV-1 infected, met treatment initiation criteria and initiated HAART while taking part in a RCT on multi-vitamins (stopped prematurely due to elevation of ALT in those receiving high dose vitamins), held in clinics providing HAART under the Tanzania National AIDS Program. Analyses restricted to patients with baseline ALB values	2145, ?%, 11%	LTFU: not specified Mortality: baseline ALB	WHO stage IV + CD4 <200 cells/ μ L, OR WHO stage III + CD4 <350 cells/ μ L	ART: d4T/AZT + 3TC + NVP/EFV Other: cotrimazole if CD4 < 200	?, 69%

Toure (2008)	Ivory coast, 2004-2007	Cohort (median time: 7.7 m post HAART)	Adults, majority infected with HIV-1 (6% infected or co-infected with HIV-2), naïfs to ART, met treatment initiation criteria and initiated HAART with the Aconda program. Analyses restricted to those alive and active ≥ 6m post HAART (33%)	10211, 14%, 11%	LTFU: male, WHO stage, baseline Hb, baseline BMI, type of clinic care, MPR Mortality: male, age, baseline CD4, WHO stage, baseline, baseline BMI, type of clinic care	WHO stage 4 + CD4 < 200 OR WHO stage 3 + CD4 200–350	ART : d4T/AZT + 3TC + NVP/EFV Other: cotrimazole if CD4 < 500	36, 70%
--------------	------------------------	--	---	-----------------	--	--	--	---------

¹ Baseline sample size (incl. LTFU, deceased and those excluded from analyses)

Abbreviations: 3TC (lamivudine), d4T (stavudine), ALB (albumin), ALT (alanine transaminase), AZT (zidovudine), Hb (hemoglobin), EFV (efavirenz), FU (follow up), MPR (medication possession rate), NVP (nevirapine), OC (esophageal candidiasis), TDF (tenofovir), TLC (total lymphocyte count), WHO (World Health Organization)

Table 2. Results of eligible studies

Study	Exposure (Prevalence)	Outcome (Prevalence or incidence)	Baseline discrepancies of exposed	Crude estimate	Control variables	Adjusted estimate	Missing data (<i>characteristics</i>)
Cross sectional studies (at time of treatment initiation)							
Koethe (2010b)	Baseline BMI < 18.5 (33 %)	Baseline CD4 < 200 (73.8 %)	N/A	↓ median CD4 counts were observed ↓ BMI strata (<i>no measure of association provided. New analyses using data provided by authors: $\chi^2= 167.5$, 1 df (p < 0.001)</i>)	N/A	Not provided	No missing data at baseline but analyses restricted to those with available weight value at 6 m (12 %)(sex, baseline Hb, and CD4, WHO stage)
Zachariah (2006)	Baseline Hb < 10 (67 %)	Baseline CD4 ≥ 350 (9 %)	N/A	OR = 2.6 (CI not provided)	Sex, WHO stage, BMI, TLC, active TB and WHO defining disease	OR = 2.0 (0.7 – 5.3)	3.8 % no baseline height, 1 % no baseline Hb (<i>no height if too ill to stand</i>)
Sudfeld (2013a)	Baseline ALB < 3.5 (39.5 %)	Baseline CD4 < 50 (21 %), CD4 50-100 (20 %), CD4 100-200 (38.3 %), CD4 < 200 (79.3 %)	N/A	RR < 50 vs > 200 = 1.05 (0.91 - 1.22) RR 50-100 vs > 200 = 1.07 (0.92 - 1.23) RR 100-200 vs > 200 = 0.80 (0.70 - 0.92) (p= 0.117)	N/A	N/A	36.5 % no baseline ALB (<i>not statistically different from rest of study population</i>)
Cohort studies							
Anude (2013)	Baseline Hb < 10 (35.1 %)	Fall in CD4 count ≤ baseline levels OR failure of CD4 to ↑ ≥ 50 cells at 12 m, (22.7 % with immunologic failure, 16 % with immunovirological failure)		OR = 1.26 (0.83-1.92)	Sex, age, residential distance, history of TB, baseline ART regimen , adherence	OR = 1.05 (0.65-1.61)	5 % no baseline CD4 (<i>missing at random</i>)

Barth (2008)	Baseline BMI ≤ 17.1 (not specified)	CD4 > 200 for 1 st year of HAART (61 % at 6 m and 71 % at 12 m)		-	Sex, baseline karnofsky score ≤ 50, baseline CD4 counts ≤ 50	BMI in the lowest quartile (< 17.1 kg/m²) associated with poor immunological response. No measure of association provided	Not specified
Evans (2012)	Baseline BMI < 18.5 (22.0 %)	Failure to ↑ CD4 count by ≥ 50 at 6 m or by ≥ 100 at 12 m compare to baseline (24.2 % at 6 m and 28.9 % at 12 m in patients with no OC)		<i>Immune failure at 6m</i> RR = 0.94 (0.83 – 1.08) <i>Immune failure at 12m</i> RR = 0.93 (0.82 – 1.06)	Sex, age, baseline Hb, baseline CD4, baseline AST, baseline TB	<i>Immune failure at 6m</i> RR = 1.07 (0.86 – 1.33) <i>Immune failure at 12m</i> RR = 0.92 (0.65 – 1.05)	8.6 % no baseline BMI (<i>not different from rest of cohort</i>)
Koethe (2010a)	Baseline BMI < 18.5 (29.0 %), BMI < 17 (12.8 %) BMI < 16 (6.3 %)	Median change in CD4 after 6 m of HAART compared to baseline (baseline median CD4 = 142)	BMI < 16 strata were younger, lower median baseline CD4, lower median Hb, higher prevalence WHO stage 4	BMI 16–16.9 vs ≥ 18.5: p > 0.05 BMI 17–18.49 vs ≥ 18.5: p > 0.05 BMI < 16.0 vs ≥ 18.5 : p < 0.05	Adherence	N/A	12 % no CD4 at 6 m (<i>baseline BMI, baseline Hb, baseline CD4, WHO stage</i>)
Madec (2007)	Baseline Hb < 13 (84.9 %), Hb ≤ 11 (51.5 %), Hb < 10 (31.6 %) Baseline BMI < 18.5 (48.6 %), BMI < 17 (29.6 %)	↑ CD4 ≥ 100 at 6 m (46.3 %)	N/A	Hb ≤ 10 vs > 13: OR = 1.86 (1.23 - 2.84) Hb 10 -11 vs > 13: OR = 1.25 (0.79 - 1.97) Hb 11-13 vs > 13: OR = 1.34 (0.89 - 2.01) Hb missing OR = 1.12 (0.72 - 1.75) (p=0.02) BMI ≤ 17 vs >18.5: OR = 0.93 (0.68 - 1.27) BMI 17-18.5 vs > 18.5: OR = 0.89 (0.62 - 1.27) BMI missing : OR = 0.91 (0.63 - 1.31) (p=0.90)	Sex, age, WHO stage, baseline CD4, baseline Hb, baseline BMI, baseline ART regimen, HAART interruption, switch to 2 nd line, year of HAART initiation, previous exposure to ART, cotrimazole, fluconazole	Hb ≤ 10 vs > 13: OR=1.58 (0.98 - 2.56) Hb 10-11 vs > 13: OR=1.02 (0.62 - 1.67) Hb 11-13 vs > 13: OR=1.20 (0.78 - 1.87) Hb missing: OR = 1.14 (0.68 - 1.91) (p=0.23)	6.9 % no baseline CD4, 30 % no baseline Hb, 16 % no baseline BMI, 45 % no CD4 at 12 m (<i>missing data at baseline corresponded to patients with very poor health. Not otherwise characterized</i>)
Sudfeld (2013b)	Baseline BMI < 18.5 (42.2 %),	Mean difference in CD4 counts between consecutive visits	Male, lower CD4, lower Hb, more WHO stage IV,	N/A	Sex, age, education, district , household assets, season of ART	BMI < 17 vs 18.5-25 : p = 0.708	45 % no CD4 at 12 m (<i>patients with</i>

	BMI < 17.0 (12.5 %)	post HAART (mean ↑ CD4 between 0-6m of HAART= 28.3, mean ↑ CD4 > 6 m of HAART = 5.8)	more TB, more chronic diarrhea, lower asset score		initiation, ART regimen, RCT multivitamin regimen, baseline CD4 and Hb, baseline WHO stage and oral candidiasis, TB treatment	BMI 17-18.5 vs 18.5-25: p = 0.232	<i>missing data not characterized</i>
Sudfeld (2013a) ¹	Baseline ALB < 3.5 (39.5 %)	Mean difference in CD4 counts between consecutive visits post HAART (<i>not provided</i>)	Younger, lower BMI, lower Hb, higher ALT, more WHO stage III/IV	N/A	Sex, age, baseline BMI, baseline WHO stage, baseline CD4, baseline Hb, baseline ALT	Trajectory of change in CD4+ hypoalbuminemia vs normal serum albumin : p = 0.121	<i>See cross-sectional studies</i>
Toure. (2008)	Baseline BMI < 18.5 (N/A) Baseline Hb < 10 (N/A)	Failure to ↑ CD4 by ≥ 50 CD4 after 6 m of HAART compared to baseline (19 %)	N/A	N/A	Sex, age, baseline BMI, baseline WHO stage, baseline CD4 and Hb, type of HIV, initial ART regimen, type of care clinic, MPR	Hb < 10 vs > 10: OR = 1.08 (1.01-1.16) BMI < 18.5 vs > 25 : OR = 0.96 (0.62-1.48)	27.3 % no baseline BMI, 6.8% no baseline Hb, 4.8 % no baseline CD4 (those <i>with missing data not characterized</i>)

¹ The same study contained cross-sectional and longitudinal data (see section on cross-section studies)

Abbreviations: ALB (albumin), ALT (alanine transaminase), Hb (hemoglobin), FU (follow up), MPR (medication possession rate), OC (esophageal candidiasis), TLC (total lymphocyte count), WHO (World Health Organization)

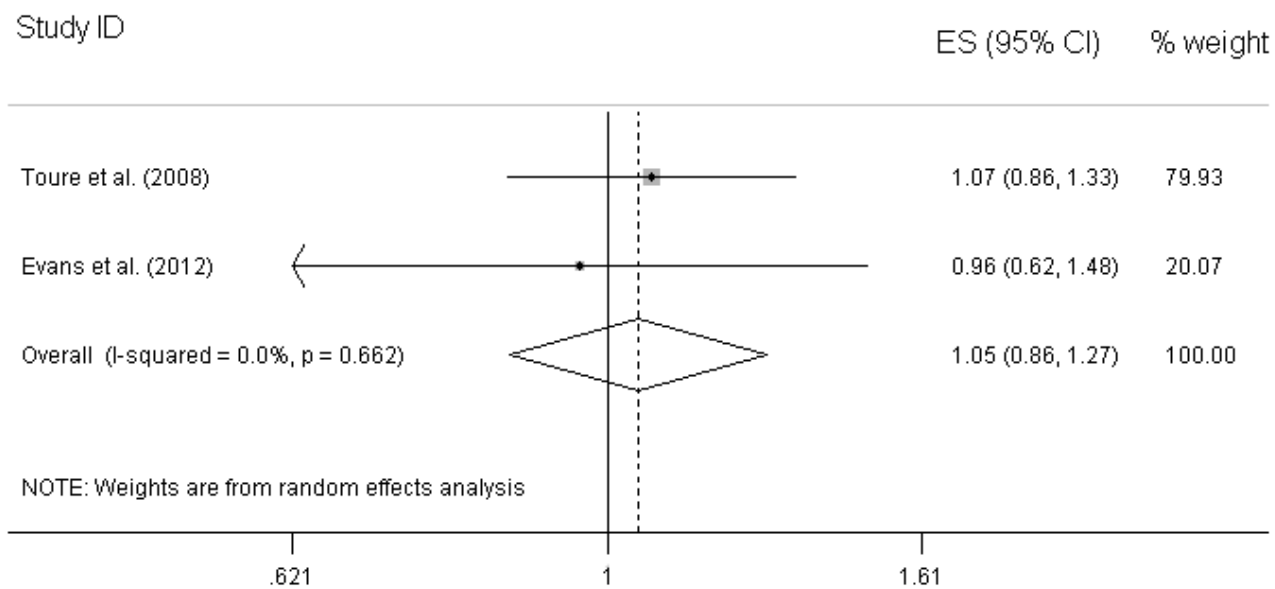
Units : Hb (g/dl), ALB (g/dl), BMI (kg/m²), CD4 (cells/mm³)

Figure 2. Risk of bias summary and quality rating

	Selection of individuals associated with outcome	Selection of individuals associated with determinant	Incomplete adjustment for confounders	Incomplete or no report nor characterization of LTFU, withdrawals and deceased	Inappropriate choice of analyses	Overall quality ¹
Anude 2013				NA		W
Barth 2008						W
Evans 2012						W
Koethe 2010a						W
Koethe 2010b				NA		W
Madec 2007						S
Sudfeld 2013a						M
Sudfeld 2013b						M
Toure2008						W
Zachariah 2006				NA		M

¹W= weak, M= Moderate, S= Strong, NA = None applicable

Figure 3. Meta-analysis of results concerning the association between baseline BMI < 18.5 m/kg² and failure to increase CD4 counts > 50 cells/mm³ at 6 months.



Chapitre 6. Discussion et conclusion

Cette thèse s'intéressait à la prévalence de la malnutrition chez les patients VIH+ des milieux à ressources limitées, ses déterminants au moment de l'initiation et au cours de la première année de traitement ainsi que sa relation avec le statut immunologique. En parallèle, nous nous sommes penchés sur les défis et limites méthodologiques des études nutritionnelles dans de tels contextes. Nos travaux visaient à :

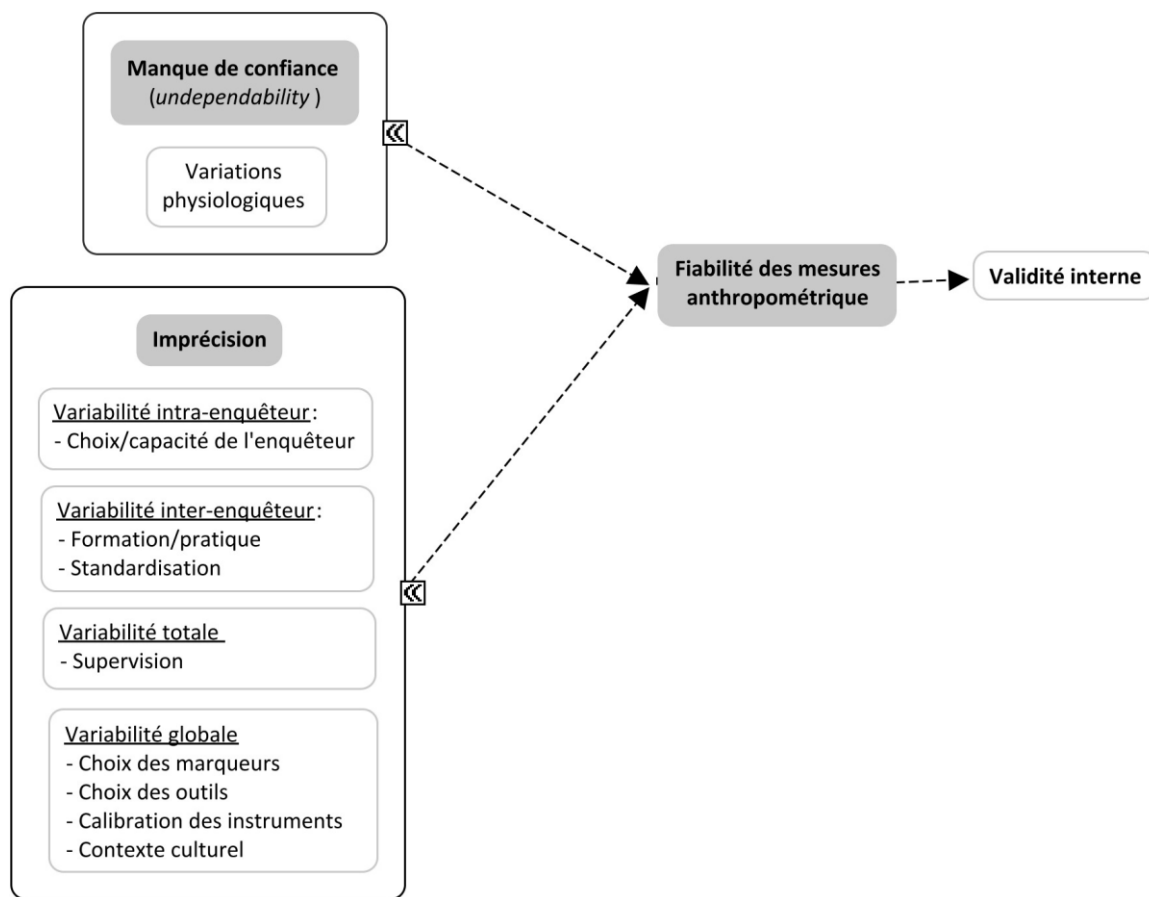
- 1) Évaluer la fiabilité des mesures anthropométriques collectées dans le cadre de la cohorte ATARAO au Mali
- 2) Décrire la prévalence de la malnutrition et ses déterminants dans des populations VIH+ au moment de l'initiation du traitement en Afrique de l'Ouest
- 3) Décrire la progression du statut nutritionnel au cours de la première année de traitement ainsi que d'identifier les déterminants de l'état nutritionnel dans des populations de l'Afrique de l'Ouest
- 4) Déterminer la nature de l'association entre la malnutrition et les fonctions immunologiques au moment de l'initiation du TARVHA dans les PBMR
- 5) Déterminer la nature de l'association entre la malnutrition et la réponse immunologique au cours de la première année de TARVHA dans les PBMR

Les différentes études menées dans le cadre de cette thèse nous ont permis de proposer des pistes de réponse aux questions de recherche posées. En plus de mettre en lumière les enjeux liés à la malnutrition chez les populations nouvellement traitées dans les PBMR, nous avons soulevé différents défis méthodologiques dans le domaine de la recherche nutritionnelle et de la recherche internationale. Tel qu'illustré ici, ces défis sont des sources potentiellement importantes de biais et d'atteintes à la validité des données disponibles en recherche nutritionnelle chez les PVVIH. Ces limites gagnent à être exposées et discutées puisqu'elles ont des impacts directs sur notre capacité à tirer des conclusions exactes. Nous croyons que cet aspect de nos travaux constitue une contribution significative au champs de l'épidémiologie nutritionnelle. Au cours de ce chapitre, nous reprendrons brièvement certains éléments de discussion présentés dans chaque article. Nous irons au-delà de ces éléments en regard des facteurs contextuels et conceptuels, en soulignant les défis méthodologiques qui y sont rattachés. Nous relèverons par la suite les limites et forces de chaque étude. Nous concluons avec une présentation des pistes de recherche future.

6.1. Fiabilité des mesures anthropométriques et les défis de la recherche nutritionnelle

Comme énoncé précédemment à la section 3.2.1. et résumé à la figure 8, l'imprécision sur la mesure est déterminée par la variabilité intra- et inter-enquêteur. À l'aide des résultats obtenus au cours du premier article, nous aborderons chacun de ces aspects.

Figure 8. Déterminants de la fiabilité des mesures anthropométriques



6.1.1. Variation intra-observateur et choix des enquêteurs

Pour tous les types de mesure anthropométrique, nous avons observé une meilleure fiabilité intra-observateur au cours de la première sous-étude, et ce, indépendamment de la méthode d'évaluation utilisée. Par contre, l'ETM sur le poids et le pli cutané était presque toujours plus élevée que les valeurs de référence retrouvées dans la littérature. L'analyse individuelle de la performance de chaque membre du personnel indiquait que l'enquêteur 1, malgré sa formation en médecine, manquait de précision lors de la mesure de la CBMH et du pli cutané du triceps ; particulièrement lors de la 2^e

sous-étude (discuté en détail sous la rubrique ‘perte de fiabilité et besoin de supervision soutenue’). Bien que l’ETM sur la mesure du poids fût au-dessus des valeurs de référence, le coefficient R était toutefois excellent pour cet observateur lors des deux instances de mesures. Malgré une absence de formation antérieure dans le champ de l’anthropométrie, l’enquêteur 2 a le mieux performé globalement, et ce, malgré une perte de précision lors de la mesure de la circonférence de la taille et du pli cutané au cours de la deuxième sous-étude, comme nous l’indiquent les valeurs d’ETM élevées et un coefficient R bas. Quant à l’enquêteur 3, il a, dès le début de la cohorte, démontré des difficultés à effectuer toutes les mesures correctement; difficultés qui se sont maintenues d’une sous-étude à l’autre. Malheureusement, cet enquêteur était responsable du site le plus fréquenté de la cohorte ATARAO.

Le choix du personnel de recherche est essentiel au bon fonctionnement des études épidémiologiques et à la qualité des données collectées. (Van den Broeck et al., 2007) Les enquêteurs embauchés doivent comprendre la problématique de recherche en plus de parler la langue locale. Ils doivent savoir entretenir de bonnes relations avec les participants, ce qui contribue, entre autres à contrer les pertes au suivi et maintenir un bon taux de participation (Van den Broeck et al., 2007). De même, ils doivent être sensibilisés aux défis de la recherche ainsi qu’à la nécessité de s’appliquer lors de la collecte et saisie des données. À la lumière des résultats de la sous-étude A, nous avons intenté des procédures pour remplacer l’enquêteur 3. Par contre, les lois du travail et la culture locale ne nous l’ont pas permis. Faute de pouvoir engager un nouvel enquêteur, celui-ci a poursuivi son travail au site en question. Nous lui avons cependant fourni du support en ajoutant, par exemple, un 2^{ème} enquêteur à ce site. Une sélection plus judicieuse du personnel avant la signature des contrats de travail et une meilleure connaissance des aspects légaux nationaux en matière d’emploi nous aurait évité certaines difficultés.

6.1.2. Variation inter-observateur et la nécessité d’une formation standardisée

Comme mentionné précédemment dans la littérature, les différences inter-enquêteurs représentent une source importante d’erreur lors de l’évaluation de la composition corporelle (Fuller 1991), spécialement lorsque plusieurs enquêteurs sont requis comme ce fut le cas dans la cohorte ATARAO. Lors de nos sous études de fiabilité, nous avons remarqué que seuls l’ETM et le coefficient R inter-enquêteurs du poids et des circonférences étaient comparables aux valeurs précédemment publiées (Ulijaszek and Kerr, 1999); alors que la taille et les plis cutanés étaient beaucoup plus imprécis.

Par contre, une analyse du % TEM de la CBMH, du pli cutané du triceps ainsi que de la circonférence de la taille à l'une ou l'autre des sous-études laissait supposer un manque de fiabilité inter-enquêteur important pour ces trois mesures. Des résultats similaires ont été obtenus lors du calcul du coefficient R, particulièrement pour la sous-étude B.

Une grande majorité d'études ont recours à des variables anthropométriques pour évaluer le statut nutritionnel. Souvent, ces mesures sont collectées par le médecin traitant ou par un autre professionnel de la santé dans le cadre du suivi régulier du patient sans qu'une standardisation des méthodes ne soit faite *a priori*. Ce fut le cas de plusieurs études retenues pour notre revue systématique (article 4). Celles-ci ont eu recours à des fichiers nationaux où les données anthropométriques, telles que le poids et la taille, ont été collectées par le médecin traitant au cours des visites de suivi. Ce genre d'étude présente un risque très important d'atteinte à la qualité des données vu la multiplicité des sites et des observateurs impliqués, l'utilisation d'enquêteurs non spécifiquement formés en matière d'anthropométrie ainsi qu'un manque de standardisation des méthodes (Duda et al., 2012). Une étude, impliquant 12 professionnels de la santé avec des niveaux d'expérience et de pratique très variables, a observé des différences significatives entre les valeurs obtenues par chaque enquêteur et celle du superviseur lors de la mesure de la taille et du pli cutané du triceps chez les enfants (Vegelin et al., 2003). Par contre, il semble que les mesures de la taille et du poids chez l'adulte restent des mesures plutôt précises, indépendamment de la méthodologie. À cet effet, lors de l'étude sur la fiabilité inter-observateur des mesures anthropométriques collectées par 12 médecins, avec différents niveaux de formation et pratique, les auteurs ont noté que malgré le manque de standardisation en la matière, le poids et la taille étaient tout de même des variables précises; ce qui n'était pas le cas de la mesure des circonférences de la taille et de la hanche (Sebo et al., 2008).

Lors de l'étude ATARAO, beaucoup d'efforts ont été investis pour standardiser la formation initiale des enquêteurs. Pour ce, des protocoles écrits détaillés ont été remis aux enquêteurs en plus d'imposer des sessions de formation régulières, particulièrement au début de la cohorte. Ces précautions n'ont pas été suffisantes pour limiter la variation inter-enquêteur, sauf en ce qui a trait au poids et à la taille. Ceci suggère que, bien qu'utile, la standardisation de la méthodologie n'est pas suffisante pour limiter les erreurs de mesure.

6.1.3. Perte de fiabilité et besoin de supervision soutenue

Suite à l'analyse de l'ETM totale et du coefficient R total, nous avons noté une perte de fiabilité entre les deux sous-études; phénomène possiblement expliqué par la détérioration de la précision intra-observateur. Plusieurs obstacles ont pu contribuer à cette détérioration. Par exemple, nous n'avons pu localiser de nutritionniste sur le terrain capable de former et de superviser les enquêteurs. Cette tâche m'est donc revenue, bien que je ne sois pas une experte dans ce domaine. Ainsi, suite à mon retour au Canada et faute d'avoir accès à une autre personne formée en la matière, les sessions de calibration et de formation ont été suspendues quelques semaines après la fin de la première sous-étude (soit 3 mois après le début de la cohorte). C'est donc dire qu'entre ce moment et celui de la deuxième sous-étude, les enquêteurs ont reçu peu ou pas de rétroaction concernant leurs techniques de mesure. La littérature concernant les méthodes anthropométriques stipule qu'une formation continue, une calibration fréquente des instruments ainsi qu'une supervision soutenue des techniques de mesure sont nécessaires pour assurer un maintien de la fiabilité (Klipstein-Grobusch et al., 1997). Même lorsque performées par des nutritionnistes formés en la matière, les mesures anthropométriques sont des techniques qui nécessitent des mises à niveau périodiques (Arroyo et al., 2010). Ces observations confirment que la qualité et l'intensité de la formation des enquêteurs sont primordiales pour assurer la fiabilité des mesures.

Tel que présenté à la section 2.1.4., les difficultés d'interprétation engendrées par les erreurs de mesure ne sont pas les mêmes pour les données transversales et prospectives. Dans les études longitudinales, la variance biologique et la mesure anthropométrique changent avec le temps. Par exemple, l'amplitude de l'ETM varie avec la grandeur de la mesure ; plus la mesure est grande, plus l'ETM est grande, même lorsque mesurée par le même observateur (discuté plus en détail sous 'limitations'). Si pour un patient donné, certaines mesures anthropométriques varient de façon importante au cours de l'étude, l'ETM inter- et intra-enquêteur variera en accordance (Ulijaszek and Kerr, 1999). Le gain prospectif sur la mesure pourrait ainsi lui-même contribuer à l'erreur. De plus, comme nous l'avons observé, la précision des observateurs peut changer avec le temps d'où l'importance d'évaluer prospectivement l'ETM. Ceci permet de calculer la proportion de la variation de la mesure qui peut être attribuée à l'erreur de mesure, comme démontré dans l'article 1, l'imprécision sur la mesure peut complètement dissimuler les changements prospectifs.

6.1.4. Choix des marqueurs et risque d'atteinte à la fiabilité

Telles que mentionnées précédemment, différentes mesures anthropométriques sont associées à un risque distinct d'ETM. Un choix d'outils anthropométriques appropriés au contexte de l'étude est probablement la meilleure protection contre les atteintes à la fiabilité et donc à la validité interne (discuté plus en détail sous 'conclusion'). Par exemple, la mesure des sites d'importante accumulation de tissu adipeux sous-cutané est associée à un plus grand risque d'ETM relatif (Marks et al., 1989). C'est aussi le cas des techniques qui impliquent l'identification du site de mesure ou l'utilisation d'instruments complexes ou difficiles à manipuler, tel que les circonférences et les plis cutanés. D'ailleurs, même lorsque mesurés par des diététistes, les plis cutanés persistent à être les mesures les moins précises (Arroyo et al., 2010). Le contexte culturel peut aussi compliquer les mesures anthropométriques. En effet, au cours de nos sous-études, nous nous sommes butés à des refus lors de la mesure de la circonférence de la taille, car la méthodologie nécessitait l'exposition de cette zone ; une pratique culturellement mal perçue.

6.1.5. Limitations

6.1.5.1. Choix des outils

Tel que suggéré par l'OMS, les méthodes de référence pour mesurer le poids et la taille sont respectivement, le pèse-personne mécanique à colonnes (avec contrepoids) et le stadiomètre (WHO, 1995b); ces deux méthodes ont été utilisées dans le cadre de nos études. Toutes deux requièrent une certaine préparation des observateurs pour assurer une bonne manipulation et calibration. L'utilisation d'un pèse-personne digital ou d'un galon à mesurer mécanique pourrait être considérée comme plus précise puisqu'elle ne nécessite pas de calibration et minimise la manipulation de la part de l'enquêteur. Cependant, les auteurs d'une étude comparant la mesure de la taille et du poids à l'aide des instruments de références versus l'utilisation de méthodes digitales ont obtenu des résultats pratiquement identiques, indépendamment du choix de l'instrument (Geeta et al., 2009). Par contre, le choix d'adipomètre peut avoir un effet sur la fiabilité de la mesure (Cyrino et al., 2003). Chaque type d'adipomètre possède un mécanisme, une surface de contact et une force de compression différents. Dans le cadre de nos études, nous avons choisi d'utiliser des adipomètres de type '*Slim Guide*' pour des raisons financières. Ce type d'adipomètre est moins précis que celui de type '*Lange*' (Cyrino et al., 2003) et ne peut être calibré. Ainsi, il est impossible d'évaluer le degré d'usure des '*Slim Guide*' ou de pallier à cette usure. Ceci a pu affecter de manière différentielle la force compressible et la fiabilité

entre les adipomètres; et conséquemment contribuer à la variabilité inter-enquêteur et au déclin de la fiabilité à travers le temps.

6.1.5.2. Valeurs de référence et difficultés d'interprétation

L'identification de mesures de référence valides peut être complexe puisque l'ETM varie avec l'âge et les caractéristiques du groupe. Comme mentionnée plus tôt, l'erreur de mesure, dans certaines instances, est fonction de la taille de la mesure (Ulijaszek and Lourie, 1994, Ulijaszek and Kerr, 1999, Geeta et al., 2009). C'est d'ailleurs, ce qu'ont observé les auteurs d'une étude comparant la variabilité intra-sujet et le coefficient de corrélation interclasse des mesures anthropométriques prises chez 26 patients en surpoids et 25 sous-nourris. Dans le cadre de cette recherche, on a observé une variabilité intra-sujet plus importante et un coefficient de corrélation interclasse significativement plus faible lors de la mesure du poids et la circonférence de la taille (mais non de l'IMC) chez les patients en surpoids comparés aux patients maigres (Nordhamn et al., 2000). Ce phénomène a aussi été observé lors de la mesure des plis cutanés (Marks et al., 1989). Conséquemment, les mesures anthropométriques seront moins fiables chez les patients en surpoids ou obèses.

La présence du double fardeau nutritionnel en Afrique, soit la recrudescence du taux d'obésité dans des populations où la sous-nutrition, est fréquente (Popkin, 2002, Popkin et al., 2012) complique donc l'interprétation de l'ÉTМ et l'appréciation de la fiabilité des mesures anthropométriques. Même chez les PVVIH, on retrouve de plus en plus fréquemment des individus sous- et surnutris dans une même population. Cette augmentation de l'hétérogénéité intra-populationnelle a le potentiel d'affecter la relation entre le % ETМ et le coefficient R ; tel que nous l'avons observé. Bien que la logique dicte qu'un % ETМ élevé devrait être associé à un coefficient R plus faible, il semble que ce ne soit pas toujours le cas; un phénomène qui découle possiblement du fait que R est fonction du coefficient de variabilité (Ulijaszek and Kerr, 1999). Une association inverse pourrait être observée en présence d'une hétérogénéité importante. D'ailleurs, lors de la première sous-étude de fiabilité, la population retenue était plus hétérogène en terme de traits morphologiques que lors de la deuxième sous-étude. Ceci pourrait expliquer pourquoi, pour un % ETМ similaire, le R obtenu lors de la sous-étude A était meilleur qu'en B.

6.2. Prévalence et déterminants de la malnutrition dans des populations VIH+ au moment et en cours de TARVHA dans les PBMR

6.2.1. Malnutrition à la mise sous traitement

Tel qu'observé dans les cohortes ATARAO et ANRS 1290 ainsi que dans les articles répertoriés dans le cadre de la revue systématique, la prévalence de la malnutrition chez les PVVIH qualifiant au TARVHA varie avec l'indice nutritionnel utilisé, la valeur seuil, et le contexte. Dans l'article 2, respectivement 31-36 % des PVVIH avaient un IMC < 18.5 kg /m² au Mali et Sénégal. En comparaison, parmi les articles retenus pour la revue systématique et ceux présentés à la section 2.4.2.1., la fréquence de sous-nutrition selon l'IMC variait entre 48.6 %¹ dans une cohorte cambodgienne constituée de plus de 55 % d'hommes à des stades très avancés de l'infection (Madec et al., 2007), et 22 % dans une population urbaine de Johannesburg, Afrique du Sud (Evans et al., 2012). Tout comme dans les PBMR, les valeurs provenant des pays industrialisés sont variables (entre 2.3 % et 30.6 %) selon le moment de l'étude, le contexte et la population, (Niyongabo et al., 1999, Paton et al., 2006, Palermo et al., 2011) mais généralement beaucoup moins élevées.

Comme observée ici, l'évaluation de la malnutrition sur la base des marqueurs inflammatoires indique une prévalence aussi ou plus importante. En effet, entre 56-58 % des patients maliens et sénégalais étaient anémiques (Hb < 11 g/dl) à la mise sous traitement, alors que 47 % des patients ATARAO avaient des niveaux d'albumine sous la normale. Parmi les études africaines répertoriées utilisant la même valeur seuil, des prévalences similaires d'anémie (51.5 %-64.9 %) ont été retrouvées (Madec et al., 2007, Sudfeld et al., 2013b). Une seule étude provenant des PHR utilisant une définition similaire (<10.6 g/dl) a été identifiée. Cette étude menée chez 873 femmes débutant le TARVHA aux É.U. a décelé une anémie chez 11.8 % d'entre elles (Anastos et al., 2004). Finalement, 47 % des patients ATARAO souffraient d'hypoalbuminémie à l'initiation du traitement, ce qui est supérieur au 39.5 % observé en Tanzanie (Sudfeld et al., 2013a) et aux valeurs observées ailleurs dans les PBMR (tableau 3, section 2.4.2.2.). Tout comme pour l'anémie, les prévalences d'hypoalbuminémie répertoriées sont de multiples fois plus importantes que celles recensées au cours des dernières années dans les PHR (Feldman et al., 2000, Mehta et al., 2006). Par contre, il est intéressant de noter que ces chiffres s'apparentent aux valeurs observées chez certains PVVIH Européens au début de l'épidémie (Melchior

¹ Ce pourcentage exclut les données manquantes (Madec et al., 2007)

et al., 1999) (tableau 3, section 2.4.2.2.). Il en était de même pour les taux d'anémie observés en Europe et aux États-Unis au tournant des années 90 (Sullivan et al., 1998, Mocroft et al., 1999) (tableau 2, section 2.4.2.2.). Les similitudes entre les populations des PBMR et des PHR sont discutées plus en détail dans la section 'conclusion'.

Cependant, il faut noter que la majorité des patients débutent leur traitement à un stade avancé de la maladie. En effet, dans ATARAO, plus de 79% des patients se sont fait dépister pour des raisons de maladie. Seulement 16% des participants ont été identifiés comme séropositifs alors qu'ils venaient pour un dépistage volontaire préventif (données non publiées). Ainsi, 39% des participants de la cohorte ATARAO ont débuté leur traitement tardivement ($CD4 < 100$) (Pirkle et al., 2011).

6.2.2. Progression du statut nutritionnel au cours de la première année de traitement dans les PBMR

Au cours des premiers mois de traitement, nous avons noté une augmentation importante de l'IMC dans les deux pays, bien que plus importante au Mali. Ces gains se sont maintenus respectivement pour 6 et 9 mois avant d'atteindre un plateau. Cependant, malgré le TARVHA, entre 7 et 18 % des participants avaient toujours un $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$ après un an de thérapie; dont la majorité (70 %) avait déjà un IMC bas à l'initiation (graphiques supplémentaires à l'annexe 8). D'autres groupes ont précédemment fait des observations semblables. Par exemple, chez 18 695 PVVIH initiant le TARVHA en Tanzanie on a noté un gain de poids soutenu au cours des 12 premiers mois de traitement, avant l'atteinte d'un plateau (Li et al., 2012). Madec et al. (2009) ont remarqué les mêmes tendances chez plus de 5000 patients Kenyans et Cambodgiens (Madec et al., 2009). Dans Van Griensven et al. (2011), les auteurs ont noté une augmentation du poids au cours des 6 à 9 mois initiaux de thérapie, puis, tout comme nous, l'apparition d'un plateau. Cependant, les patients au stade IV de l'OMS ont continué de gagner du poids jusqu'à la fin de la première année de TARVHA (van Griensven and Thai, 2011).

Bien que non explicitement investiguées, les données publiées par ces auteurs indiquent aussi une persistance et/ou exacerbation de la sous-nutrition malgré le TARVHA pour un certain pourcentage de patients débutant le traitement (Madec et al., 2009, Li et al., 2012). L'absence de gain de poids/IMC ou la perte de poids/IMC en cours de traitement sont de forts déterminants de la mortalité (Maman et al., 2012a, Sudfeld et al., 2013b, Auld et al., 2014), particulièrement chez ceux qui débutent le traitement avec un IMC bas (Madec et al., 2009, Koethe et al., 2010b). Tel qu'illustré à l'annexe 8, des analyses supplémentaires complétées avec les données des cohortes d'ATARAO et ANRS démontrent

qu'indépendamment de l'IMC initial, l'état nutritionnel progresse de façon similaire chez les sous-nutris et biens nutris en cours de traitement. Cependant, les patients débutant le traitement avec un IMC < 18.5 continuent d'avoir un IMC plus bas à 6 et 12 mois de TARVHA, bien que non statistiquement différents de ceux avec un IMC > 18.5 au baseline, (annexe 8). Toutefois, les données obtenues en cours du suivi chez les malnutris sont probablement une surestimation des gains véridiques (discuté à la section 6.2.4.1.).

De plus, il est intéressant de souligner que plusieurs auteurs ont rapporté un gain de poids plus important chez les patients initiant le traitement avec un IMC bas, ainsi qu'une perte de poids plus élevée chez les patients initiant le TARVHA avec un IMC plus grand (Tang et al., 2005, Saghayam et al., 2007, Messou et al., 2008, Li et al., 2012, Lakey et al., 2013). Cependant, malgré cette augmentation initiale plus importante, les individus sous-nourris semblent incapables de combler la différence de poids avec les patients d'IMC normal (Li et al., 2012). De plus, le poids repris consisterait principalement de MG plutôt que de MNG (Silva et al., 1998, Saghayam et al., 2007, Esposito et al., 2008). En comparaison, les patients perdant du poids suite à la mise sous traitement perdraient surtout de la MNG (Esposito et al., 2008); contributeur d'un pronostic non favorable (discuté plus bas). Cependant, ces résultats ne font pas l'unanimité dans la littérature (Ferrando et al., 2005). Dans ATARAO, le manque de fiabilité des mesures de la circonférence du bras et des plis cutanés du triceps ne nous a pas permis de mesurer les variations des compartiments corporels. Nous ne pouvons donc pas nous prononcer sur ce dernier point.

Sur le plan hématologique, les trajectoires de l'hémoglobine décrites ici ressemblaient à celles vues précédemment dans les PBMR (Ssali et al., 2006, Shah et al., 2007, Johannessen et al., 2011) bien que l'intensité et la durée de ces gains étaient moins importantes (Johannessen et al., 2011). Comme démontré à la section 2.6.2.2., nous avons observé une amélioration initiale importante suite à la mise sous traitement. Malgré tout, près d'un tiers des patients étaient toujours anémiques après 6 et 12 mois dont la majorité (65 %) l'était déjà à l'initiation (annexe 8). La persistance d'anémie chez les patients traités a aussi été observée chez 11.6 % de 3000 PVVIH Africains participant à une étude randomisée après 48 semaines de TARVHA (Ssali et al., 2006). Plusieurs étiologies pourraient expliquer cette tendance, comme la composition du régime, une insécurité alimentaire persistante ou un maintien des processus inflammatoires (discuté en détail dans la prochaine section).

Quant à l'albumine, après 6 mois de traitement, moins de 6 % des participants étaient hypoalbuminémiques, comparés à 48 % à l'initiation. Par contre, les gains initiaux se sont rapidement

affaiblis et un nombre grandissant de patients (11 %) ont développé une hypoalbuminémie au cours de la deuxième partie de l'année; 54 % de ceux-ci l'étaient déjà à l'initiation (annexe 8). Une diminution des processus inflammatoires liés à l'infection suite à la mise sous traitement et à la diminution de la charge virale circulante pourrait expliquer l'amélioration dans les premiers mois. À cet effet, il a été suggéré que chez les individus hypoalbuminémiques, mais autrement bien nourris, les niveaux d'albumine devraient retourner rapidement à des valeurs normales suite à l'initiation du traitement lorsque comparés à des patients sous-nourris (Don and Kaysen, 2004). Cette diminution soudaine pourrait être attribuée à plusieurs causes dont la persistance d'une malnutrition chronique. Comme expliqué à la section 2.5.2.3., l'albumine joue un rôle important dans la pharmacocinétique des ARV (Boffito et al., 2003, Bocedi et al., 2004) et particulièrement des INNTI (EFV et NVP). Conséquemment, des variations dans les concentrations d'albumine sérique ont la capacité d'affecter la biodisponibilité des ARV. Par exemple, une hypoalbuminémie peut entraîner une augmentation de la fraction circulante de la molécule active et de causer ainsi une recrudescence d'effets secondaires tels que l'hépatotoxicité (Sanne et al., 2005). En conséquence, les patients avec des niveaux d'albumine sérique normaux profiteraient mieux du TARVHA. La trajectoire des niveaux d'albumine à travers le temps observé ici différait de celle précédemment observée dans le cadre d'une étude londonienne. Au cours de celle-ci, les niveaux de l'albumine ont continué de progresser pour plus de 12 mois suivant la mise sous traitement (Shah et al., 2007). Nous n'avons pu trouver des études comparables provenant des PBMR.

6.2.3. Déterminants de la malnutrition à l'initiation et en cours de traitement

Globalement, et ce tant au Mali qu'au Sénégal, nous avons observé une covariation entre un IMC bas, différents grades d'anémie et d'hypoalbuminémie à la mise sous traitement. Similairement, des différents niveaux de CD4 ont été associés à la malnutrition à l'initiation, et ce, indépendamment du marqueur nutritionnel investigué. Des résultats semblables ont été rapportés précédemment dans d'autres PBMR (Koethe et al., 2010b, Johannessen et al., 2011, Zhou et al., 2012, Sudfeld et al., 2013a). Des niveaux IMC, hémoglobine ou albumine croissants à l'initiation ont aussi été identifiés comme prédicateur d'une trajectoire nutritionnelle ascendante au cours du suivi, et ce, peu importe l'indicateur modélisé. De même, les niveaux de CD4 à l'initiation étaient majoritairement associés à des gains nutritionnels post-TARVHA lorsque modélisés en continue. Bien que cette association n'était pas significative dans tous les cas, la performance des modèles longitudinaux était supérieure avec l'ajout de cette variable.

Comme démontré dans nos travaux, indépendamment de l'indicateur utilisé, les variations du statut nutritionnel en cours de traitement semblaient être mieux prédites par la modélisation conjointe des marqueurs de la sous-nutrition (IMC), de l'inflammation (hémoglobine, albumine) et de la fonction immunologique (CD4). Cependant, lors d'analyses bivariées comparant le statut nutritionnel au cours du suivi à celui des temps précédents, nous avons remarqué qu'un IMC bas à l'initiation et/ou à 6 mois étaient les seuls prédicteurs d'un IMC < 18.5 à 6 et 12 mois (résultats non publiés – annexe 8). De même, l'anémie et l'hypoalbuminémie au cours du suivi étaient presque exclusivement prédites par un niveau préexistant d'hémoglobine ≤ 11 ou d'albumine ≤ 3.5 respectivement. Un niveau de CD4 ≤ 200 à l'initiation et/ou à 6 mois n'étaient en aucun cas des prédicteurs du statut nutritionnel à 12 mois. On comprend donc que 1) les états nutritionnel et immunologique à l'initiation du TARVHA sont associés de façon positive aux trajectoires nutritionnels en cours de traitement lorsque évalués en continue; 2) une immunosuppression à l'initiation ne prédit pas une malnutrition en cours de traitement, peu importe le marqueur étudié; 3) les corrélations observées au moment de la mise sous traitement entre les marqueurs nutritionnels dichotomisés ne persistent pas au cours du suivi. Par exemple, une anémie ou hypoalbuminémie au baseline n'est pas prédatrice d'un IMC < 18.5 à 6 ou 12 mois.

Il est difficile de tirer des conclusions sur les contributions individuelles de la malnutrition primaire et secondaire au cours de cette période (discuté plus en détail ici-bas) ou à l'initiation du TARVHA. Les évidences générées ici suggèrent que l'infection au VIH est probablement la cause principale de la sous-nutrition dans les populations étudiées. Cependant, il est évident que les patients qui débutent le traitement malnutris ont plus de chance d'être malnutris au cours du suivi, et ce malgré le TARVHA (annexe 8). De plus, en cours de traitement, s'ajoutent à des mécanismes découlant de l'utilisation des ARV qui peuvent altérer l'état nutritionnel. L'interprétation des variations nutritionnelles se complique alors, car certains effets du traitement peuvent alors limiter notre capacité à interpréter les résultats. Par exemple, la lipodystrophie causée par certains antirétroviraux peut invalider la validité des mesures anthropométriques (Polsky et al., 2001, Schwenk et al., 2001, Guaraldi et al., 2012). De plus, tel que discuté plus tôt, la prise de poids post TARVHA semblerait être principalement secondaire à un gain de MG plutôt que MM. Cependant, seul un gain de MM, et parallèlement un gain de MCA, entraîne des bénéfices en ce qui a trait à la survie, la reconstitution immunitaire et la fonctionnalité (Kotler et al., 1989, Ott et al., 1995, Suttman et al., 1995, Melchior et al., 1999, Ferrando et al., 2005).

Validité des marqueurs nutritionnels chez les PVVIH : Processus inflammatoire et sévérité de la maladie versus sous-nutrition

La covariation observée entre les différents marqueurs nutritionnels à l'initiation et en cours de traitement suggère que ces indicateurs captent un phénomène similaire. Ce phénomène pourrait aussi indiquer que différents processus sont impliqués dans la sous-nutrition chez ces patients. Comme discuté à la section 2.4.1. et illustré dans le modèle de Soeters et al. (2008) (figure 1), un état nutritionnel déficient peut résulter d'un apport ou d'une absorption insuffisante pour combler les besoins diététiques quotidiens, mais peut aussi découler de processus inflammatoires (secondaires à la maladie et/ou à la malnutrition elle-même). D'ailleurs, la présence de symptômes, comme la perte de poids, est considérée comme un signe de sévérité de l'infection (Jung and Paauw, 1998). Conséquemment, des interrogations persistent quant à la validité des marqueurs nutritionnels chez les patients séropositifs, (Seres, 2005, Dusingize et al., 2012) car l'identification des processus étiologiques spécifiques responsables d'une composition corporelle anormale, d'une anémie ou hypoalbuminémie chez les PVVIH des PBMR est complexe voire impossible à la lumière des évidences disponibles. Non seulement la malnutrition est-elle prévalente dans ces contextes, mais elle se surimpose à une panoplie de maladies infectieuses communes à ces milieux comme la malaria, la tuberculose, les parasites, aussi causes d'inflammation. À cet effet, il a été démontré que les PVVIH des PBMR ont une plus grande activation immunologique, lorsque comparés à des individus similaires provenant d'Europe ou d'Amérique (Bentwich et al., 1995, Koethe et al., 2011a). De plus, pour différentes raisons – que ce soit la stigmatisation, le niveau d'éducation, l'accessibilité aux soins de santé ou autre – les patients séropositifs débutent le traitement antirétroviral à des stades de sévérité souvent non observé dans les PHR (Braitstein et al., 2006). Entre 2004 et 2010, les lignes directrices internationales suggéraient l'initiation du TARVHA juste avant que les niveaux de CD4 ne baissent sous la barre des 200 cellules/mm³(WHO, 2004, 2013). Cependant, au cours de cet même époque, et jusqu'à maintenant, la majorité des patients HIV+ en ASS débutent le traitement à moins de 200 cellules/mm³ (Colebunders et al., 2005, Lawn et al., 2005, Bekker et al., 2007, Pirkle et al., 2011, Lahuerta et al., 2012, WHO, 2013). Dans ATARAO, plus de 38% des participants ont débuté le TARVHA avec des CD4 < 100 (Pirkle et al., 2011). Tel que fréquemment observé ailleurs dans les PBMR, la majorité des patients de notre cohorte ont cherché à être dépisté pour des raisons de maladie (voir section 4.3.2.), dont un des signes fréquents est la perte de poids.

TNF-alpha et IL-6 sont deux cytokines inflammatoires impliquées dans la cachexie, et dont l'élévation des niveaux a été observée en présence de l'infection du VIH. Ces molécules ont aussi été associées à une diminution du poids et à des valeurs anthropométriques sous la normale dans différents modèles de maladie (Galhardo et al., 2001, Raj et al., 2009, Calder et al., 2013). Comme mentionné précédemment à la section 2.1.3.1., l'IMC est un outil fréquemment utilisé pour évaluer la MPE chez les adultes. Par contre, il ne peut détecter les changements aigus de la MNG associés aux IO ou autres infections. C'est pourquoi sa validité comme marqueur nutritionnel est questionné en présence de processus inflammatoire (Wells and Fewtrell, 2006). Malgré tout, il a été corrélé à d'autres indices d'évaluation nutritionnelle chez des patients chroniquement malades (Niyongabo et al., 1999, Sungurtekin et al., 2008, Mijac et al., 2010).

De même, et comme discuté à la section 2.4.2.2., l'utilité de l'albumine et de l'hémoglobine comme indicateurs d'un état nutritionnel déficient a été remise en question en présence de maladie. Bien qu'originellement utilisé comme marqueur de la malnutrition chronique ou d'un apport insuffisant en protéine/fer/vitamines, l'anémie et l'hypoalbuminémie sont maintenant plus souvent vues comme des marqueurs de l'inflammation, de la sévérité et dans plusieurs conditions médicales, comme indicateur du pronostic (Andrews, 1999, Don and Kaysen, 2004, Weiss and Goodnough, 2005, Mehta et al., 2006, Graham et al., 2007, Dusingize et al., 2012). Malgré tout, les écrits concernant l'étiologie exacte d'une anémie ou hypoalbuminémie chez les PVVIH restent contradictoires. De même, les travaux présentés ici ne nous permettent pas d'identifier la cause exacte de la baisse d'hémoglobine et d'albumine chez les PVVIH traités. Plusieurs marqueurs d'inflammation et biologiques n'ont pas été considérés au moment de la conceptualisation des études disponibles ainsi que la nôtre. C'est le cas entre autres de la ferritine, protéine positive de la phase aigüe, dont l'augmentation indique non seulement la présence d'inflammation, mais facilite aussi l'interprétation des données hématologiques (Torti and Torti, 2002). Selon le VGM, une ferritine normale ou élevée suggère une cause inflammatoire alors que des niveaux < 30 ng sont indicatifs d'une anémie ferriprive (Weiss and Goodnough, 2005). Plus simplement, la mesure du VGM aurait été utile pour déterminer grossièrement le type d'anémie. Malheureusement, cette variable n'a pas été systématiquement mesurée tant dans ATARAO que dans l'ANRS 1215/1290. Finalement, d'autres informations comme la mesure de la PCR nous auraient été précieuses pour clarifier la part de l'inflammation dans les variations d'hémoglobine et d'albumine².

2. Des niveaux ≥ 7 mg/dl de PCR indiquent une inflammation chronique associée à la malnutrition (Jensen et al., 2010).

Par contre, l'accès à ces variables n'aurait pas nécessairement permis de discriminer le rôle des processus inflammatoires de celui de la sous-nutrition puisqu'elle même source d'inflammation (figure 1, section 2.1.1.) (Soeters et al., 2008).

La sévérité de la maladie, qu'elle soit mesurée par la charge virale, le niveau de CD4 ou le stade de l'OMS, pourrait confondre la mesure de la réponse nutritionnelle au TARVHA. Tel que discuté au point 2.5.2.1, les marqueurs de la gravité de l'infection au VIH ont parfois, mais non systématiquement, été associés avec un gain de poids ou un poids moindre en cours de traitement (Tang et al., 2005, Mangili et al., 2006, Olawumi and Olatunji, 2006, van Griensven et al., 2010, Li et al., 2012). Une des rares publications à avoir directement investigué la prise de poids selon la charge virale au début ou en cours de traitement chez les patients sous TARVHA n'a pas trouvé d'association significative entre ces deux variables (Mangili et al., 2006). Malgré tout, et tel qu'illustré dans le modèle de Soeters *et al.* (2008), la sévérité de la maladie et l'activité inflammatoire associée doivent être prises en compte dans l'évaluation de la malnutrition. Comme discuté auparavant, l'infection à VIH semble jouer un grand rôle sur le statut nutritionnel des patients étudiés au cours de mes travaux.

Contrôle des processus inflammatoires

Une amélioration du statut nutritionnel dans les premiers mois de traitement, comme celle observée chez la majorité de nos patients, est entre autres le reflet d'une suppression de la réplication virale (Mwamburi et al., 2005) et la diminution conséquente des concentrations de cytokines circulantes (Resino et al., 2000). Tel que discuté à la section 2.6, la perte de poids, l'anémie ou l'hypoalbuminémie pendant le TARVHA sont aussi des conséquences d'une maîtrise incomplète de l'activité inflammatoire (Roubenoff et al., 2002, Mwamburi et al., 2005). Un état nutritionnel déficient à l'initiation ou en cours de traitement – et l'état inflammatoire qui l'accompagne – peut contribuer à un mauvais contrôle de la production de cytokine (discuté précédemment). Les individus concernés ne pourront profiter complètement du TARVHA et continueront à démontrer des signes de malnutrition malgré le traitement si la sous-nutrition n'est pas adressée directement. D'ailleurs, il semblerait qu'un IMC idéal, soit entre 25-30 kg/m², est nécessaire pour assurer une reconstitution immunologique et une suppression virologique optimales (Muscaritoli et al., 2001, Koethe et al., 2011b). Ainsi certains ont remarqué des niveaux de CD4 pré- et post-TARVHA plus élevés chez les individus obèses ou en surpoids comparés à ceux avec un IMC plus bas (Jones et al., 2003, Bosch et al., 2007). Le rôle de la leptine a été proposé comme mécanisme possible. Comme mentionnés à la section 2.2.1, la MG et les adipocytes

sécrètent différentes hormones dont la leptine qui aurait des propriétés immunomodulatrices, entre autres, via son action régulatrice sur la sécrétion de glucocorticoïdes (Faggioni et al., 2001, Savino, 2002, Cunningham-Rundles et al., 2005). De plus, la leptine entrainerait la prolifération des cellules CD4 via un récepteur retrouvé sur leur membrane (Martin-Romero et al., 2000).

Fonction immunologique comme variable prédictive des trajectoires nutritionnelles

Tel que mentionné précédemment, chez les patients débutant le TARVHA, tant au Mali qu'au Sénégal, des CD4 bas (< 200 cellules/mm³) ont été associés à un IMC < 18.5 kg/m², l'anémie et l'hypoalbuminémie (annexes 8 et 9). Par contre, il n'en était pas de même lors de la modélisation des trajectoires nutritionnelles. Les niveaux de CD4 initiaux étaient uniquement associés, de manière significative, mais faible, aux variations longitudinales de l'IMC; l'association avec l'hémoglobine et l'albumine n'était pas significative.

Le rôle des niveaux de CD4 sur les trajectoires nutritionnelles a déjà été souligné dans la littérature. Par exemple, dans une cohorte de plus de 10 000 patients Sud-Africains naïfs, les gains d'hémoglobine entre 0-6 mois de TARVHA étaient positivement associés au niveau de CD4 à l'initiation. Par contre, entre 6 et 24 mois, les trajectoires étaient indépendantes des CD4 initiaux (Takuva et al., 2013). Des effets différents ont été observés en ce qui concerne la prise et perte de poids. Par exemple, Fairall et al. (2008) a rapporté un plus grand gain de poids chez les patients avec CD4 < 200 à l'initiation (Fairall et al., 2008). Cependant, les niveaux de CD4 en cours de traitement auraient l'effet inverse. Ainsi, chez les patients traités depuis un an, un niveau de CD4 élevé en cours de traitement a été identifié comme un facteur protecteur contre la perte de poids (van Griensven et al., 2010). Des résultats similaires ont été observés en Tanzanie (Li et al., 2012)

Une interaction avec le niveau de CD4 initial ou la prévalence de malnutrition dans le milieu pourraient expliquer certaines de ces divergences (Mildvan et al., 2007, Boufassa et al., 2012). Ainsi, une absence ou faible association entre les marqueurs nutritionnels et les CD4 ont parfois été observées chez les patients avec des niveaux de CD4 plus élevés comparés aux patients profondément immunosupprimés (Dusingize et al., 2012). Ces résultats suggéraient donc que la malnutrition était conséquence de la sévérité de la maladie chez ceux souffrant d'une maladie sévère. Dans l'article 2, nous n'avons pu déceler ce phénomène lors d'analyses conjointes sur les données d'ATARAO et de l'ANRS. Les associations entre les marqueurs nutritionnels à l'initiation étaient similaires chez ceux avec des CD4 élevés (≥ 200) et bas (< 200). Par contre, à cause de la petite taille de nos échantillons, nous

n'avons pu modéliser les trajectoires nutritionnelles en stratifiant pour le niveau de CD4. Cependant, nous avons complété des analyses bivariées pour analyser le rôle de l'immunosuppression sur la réponse lors du suivi. Tel que démontré à l'annexe 8 et en accordance avec les résultats de Takuva *et al.* (2013), des CD4 \leq 200 à l'initiation ne sont pas associés avec l'IMC, l'hémoglobine ou l'albumine à 6 et 12 mois de traitement. Ainsi, il semble qu'à l'initiation et au cours du suivi, chaque marqueur nutritionnel capte un phénomène qui n'est pas associé à l'immunosuppression. Néanmoins, ceci n'exclut pas que l'infection au VIH joue un rôle sur la malnutrition, mais suggère plutôt que la sévérité de la maladie n'est pas un facteur modificateur.

Sexe, statut nutritionnel et réponse au TARVHA

Nous n'avons pas observé de différence dans la proportion d'hommes et de femmes malnutris à l'initiation du TARVHA à l'exception d'une prévalence plus élevée d'anémie chez les femmes. Par contre, nous avons observé que le sexe était un déterminant important de certaines trajectoires nutritionnelles au cours de la première année de traitement. Sur le plan de la composition corporelle, bien que tous aient profité également de l'effet bénéfique du traitement, les hommes ont maintenu un IMC plus bas que les femmes tout au cours du suivi. Au contraire, nous avons observé un excès de femmes anémiques tout au cours du suivi. En effet, à tous moments au cours de la période d'observation, une proportion plus importante de femmes que d'homme étaient anémiques. Au Sénégal, les hommes ont mieux profité de la thérapie sur le plan hématologique. Une interaction significative entre le temps et le sexe laisse suggérer que le TARVHA n'a pu améliorer les niveaux d'anémie autant chez les femmes que chez les hommes surtout vers la fin des 12 premiers mois de traitement. Tout au long du suivi les hommes ont eu de plus grands gains en terme d'hémoglobine alors que chez les femmes les niveaux ont rapidement atteint un plateau après 6 mois de TARVHA, comme observé pour les deux sexes au Mali.

À ce jour, plusieurs études ont rapporté des différences significatives entre les sexes à l'initiation et en cours de traitement dans les PBMR, et particulièrement en ASS. Dans ces milieux, les hommes débutent le traitement à un stade plus avancé de la maladie (Braitstein *et al.*, 2008, Hawkins *et al.*, 2011, Pirkle *et al.*, 2011, Maman *et al.*, 2012b), avec un niveau de CD4 plus bas que les femmes (Grinsztejn *et al.*, 2011, Hawkins *et al.*, 2011, Cornell *et al.*, 2012) et une charge virale plus élevée (Grinsztejn *et al.*, 2011). De plus, comme démontré dans une étude combinant plusieurs essais randomisés de PVVIH (n = 1571) dans des PBMR, les hommes auraient aussi un IMC plus bas que les femmes avant la mise sous traitement (Grinsztejn *et al.*, 2011). Des résultats similaires ont été obtenus

ailleurs (Cornell et al., 2012, Mosha et al., 2013). Par ailleurs, l'étude de Grinsztejn et al. (2011) a aussi rapporté des niveaux d'hémoglobine et d'albumine plus bas chez les femmes, bien que dans les limites de la normale (Grinsztejn et al., 2011). Ces différences de profil de santé au moment de l'initiation du TARVHA expliqueraient l'excès de mortalité observée chez les hommes en cours de traitement (Cornell et al., 2012, Druyts et al., 2013). Effectivement, il est reconnu que l'initiation du TARVHA à un stade avancé de maladie et des niveaux très bas de CD4 à ce moment sont des déterminants de mortalité précoce (Stringer et al., 2006, Alibhai et al., 2010). Finalement, les femmes provenant des PBMR, en plus de démontrer une meilleure survie (Alibhai et al., 2010, Weigel et al., 2012), une meilleure reconstitution immunitaire (Hawkins et al., 2011, Maman et al., 2012b), une progression moindre de la maladie en cours de traitement (Gandhi et al., 2002, Maman et al., 2012b), un moindre taux de perte au suivi et une meilleure observance en cours de traitement (Hawkins et al., 2011, Ortego et al., 2012). Conséquemment, les hommes sont plus à risque d'une suppression virale incomplète (Collazos et al., 2007, Kipp et al., 2010) ainsi que d'échec thérapeutique (Madec et al., 2007, Toure et al., 2008, Hawkins et al., 2011, Anude et al., 2013). La problématique du genre telle qu'observée dans les PBMR, et rapportée ici, est à l'opposé des évidences émergeant des PHR au moins en ce qui a trait à l'observance au traitement. Les femmes de milieux à ressources limitées présenteraient moins de difficultés d'adhérence, que celles des PHR, comme l'a démontré une méta-analyse sur le sujet (Ortego et al., 2012)

Rôle du profil sociodémographique dans l'apparition et le maintien de la sous-nutrition

Dans des milieux caractérisés par la privation socio-économique, l'apport nutritionnel insuffisant chez les PVVIH n'est pas qu'un phénomène biologique. Comme mentionné à la section 2.4.1.1., le VIH limite la capacité de l'individu à performer des activités économiques sécuritaires dont les revenus lui permettraient d'assurer un accès à une alimentation saine (Ivers et al., 2009, Frega et al., 2010). L'insécurité alimentaire dans les PBMR, comme discuté à la section 2.3.1.1., est aussi la réflexion d'une pauvreté répandue et d'un accès restreint à des denrées de qualité; contributeurs d'une malnutrition primaire. En cours de traitement, une insécurité alimentaire persistante ou naissante pourrait contribuer à initier ou aggraver une malnutrition (voir section 2.6). Ceci pourrait expliquer, entre autres, la persistance d'un certain niveau de malnutrition malgré le TARVHA chez les patients ANRS/ATARAO.

Des analyses faites exclusivement sur la cohorte soutiennent l'existence d'une association entre les conditions sociales et l'état nutritionnel ATARAO (annexe 6). Par exemple, nous avons observé que la maîtrise du français – marqueur d'un niveau éducationnel élevé - était associée de façon positive à l'albumine à l'initiation et en cours de traitement. De même, un revenu plus élevé à la mise sous traitement était associé à un gain d'IMC au cours du suivi. La littérature existante à ce sujet est plutôt contradictoire. Par exemple, une étude cambodgienne, dont la population avait un niveau d'alphabétisation similaire à celle d'ATARAO, n'a pu déceler une association entre l'IMC et des déterminants sociaux (Argemi et al., 2012). De même, une étude faite chez des femmes séronégatives et séropositives n'a pas trouvé d'associations significatives entre l'alphabétisation ou le revenu et un IMC < 18.5 kg/m² (Sirotin et al., 2012). Par contre, dans Andrade et al. (2012), les auteurs ont observé une association entre le revenu et un IMC bas indépendamment du niveau de CD4 chez 127 patients sidéens hospitalisés (Andrade et al., 2012). Bien que nous n'ayons observé d'association entre le profil socioéconomique et l'anémie au cours de nos analyses, possiblement faute de pouvoir statistique, d'autres l'ont fait. Entre autres, une étude transversale a révélé qu'une diète de piètre qualité était associée à l'anémie, et ce indépendamment des CD4, chez 876 PVVIH ougandais non traités (Rawat et al., 2013b).

De nombreuses covariables peuvent influencer l'axe difficultés économiques - insécurité alimentaire - malnutrition chez les PVVIH. Il est donc fort possible qu'on ne puisse jamais démontrer formellement cette association sur le terrain avec des méthodes épidémiologiques. Malgré tout, la logique nous porte à croire que le niveau socioéconomique, et l'insécurité alimentaire en découlant, affectent négativement la santé des patients avant et en cours de traitement.

Composition, adhérence et réponse au TARVHA

Parmi les déterminants de l'état nutritionnel en cours de traitement, on compte aussi la composition du régime initial. Les molécules utilisées en 1^{ère} ligne dans les PBMR sont connues pour produire certains effets secondaires notables qui pourraient affecter la trajectoire des marqueurs nutritionnels. Sur le plan de la composition corporelle, la composition du régime de première ligne a aussi été associée à des gains différentiels. Par exemple, dans Saghayam et al. (2007), les auteurs ont noté un plus grand gain de poids et d'IMC avec le d4T comparé à l'AZT (Saghayam et al., 2007). Sur le plan hématologique, certaines molécules ARV peuvent aggraver une anémie chez les patients préalablement anémiques. C'est le cas principalement de l'AZT (Moyle, 2002, Takuva et al., 2013). Cette

molécule est une des composantes fréquemment utilisées dans la formulation du TARVHA en ASS. Alors qu'aucun patient n'a reçu d'AZT en 1^{ère} ligne au Mali, environ 30 % des patients sénégalais ont reçu un régime contenant l'AZT. Par contre, nous n'avons pu identifier ces patients en question. Ainsi, nous ne pouvons nous prononcer sur le rôle qu'a pu jouer cette molécule sur la prévalence d'anémie dans la cohorte ANRS 1290/1215. Par ailleurs, la composition des régimes utilisés au Sénégal et Mali était plutôt homogène.

Comme mentionné à la section 2.6., un IMC bas, une anémie ou hypoalbuminémie à l'initiation ou en cours de traitement peuvent affecter la probabilité de succès thérapeutique et la progression de la maladie via leurs effets sur l'observance thérapeutique, la rétention dans les soins et la survie (Subbaraman et al., 2007, Ekouevi et al., 2010, Koethe et al., 2010a, May et al., 2010, Evans et al., 2012, Munyazesa et al., 2012, Berhe et al., 2013, Byakwaga et al., 2013, Sudfeld et al., 2013a, Sudfeld et al., 2013b). Finalement, il faut noter que la composition du traitement affecterait aussi les risques de décès ou de perte au suivi; c'est le cas entre autres des régimes à base de d4T/3TC/NVP (Koethe et al., 2013). Cette combinaison est la plus fréquemment utilisée dans les PBMR, et le seul régime prescrit dans le cadre de la cohorte ATARAO.

6.2.4 Forces et limitations du 2^{ème} article

6.2.4.1. Biais de sélection

Les pertes au suivi ont été importantes, particulièrement dans la cohorte ATARAO. Tel qu'illustré à l'annexe 3, seule une fraction des patients a complété le suivi. Les pertes au suivi ont été exacerbées par un nombre important de données manquantes au temps de suivi (discuté plus bas).

Au Mali, les patients décédés au cours de la 1^{ère} année de traitement avaient un niveau d'hémoglobine et d'albumine à l'initiation plus bas que ceux ayant survécu. De même, au Sénégal les survivants avaient un IMC et une hémoglobine plus élevés comparés aux décédés. Comme mentionné à la section 2.4 et à l'article 4, la malnutrition à la mise sous traitement, indépendamment de sa définition (IMC bas, une anémie ou hypoalbuminémie) et de la fonction immunitaire, est fortement associée à un risque accru de mortalité (Braitstein et al., 2006, Mehta et al., 2006, Zachariah et al., 2006a, Moh et al., 2007, Lawn et al., 2008, Liu et al., 2011, Oliveira Dos Santos and Rampeloti, 2013). Les trajectoires nutritionnelles suivant la mise sous traitement sont aussi de puissants prédicateurs de la survie; c'est le cas entre autres des variations du poids (Tang et al., 2002, Madec et al., 2009). Cependant, les déterminants de la mortalité ne faisaient pas partie de nos objectifs de recherche, par conséquent, nous n'avons pas procédé à ces analyses.

Dans la cohorte ATARAO, le profil nutritionnel des patients toujours actifs après 12 mois différait de celui des perdus au suivi. Ces derniers avec un IMC initial plus bas que les participants ayant persisté dans l'étude, mais étaient comparables en ce qui a trait aux autres déterminants nutritionnels. Les perdus de vue de l'ANRS n'ont pas été caractérisés, car trop peu nombreux. Il est donc probable qu'au Mali, nos mesures d'associations soient des sous-estimations de la vraie mesure en terme de leur IMC, de ceux ayant complété l'étude. Par contre, ce biais n'a probablement pas affecté notre modélisation des trajectoires d'hémoglobine et d'albumine. Comme mentionnés dans l'article 2, bien que l'attrition dans ATARAO était élevée, des taux similaires ont été observés dans d'autres études provenant de milieux similaires (Ekouevi et al., 2010, Assefa et al., 2011). Les pertes au suivi sont un problème fréquent des études de cohortes; d'autant plus dans les PBMR (Ochieng-Ooko et al., 2010). Un IMC bas à l'initiation a, entre autre, été identifié comme facteur de risque d'attrition dans le cadre d'autres études (Palombi et al., 2009, Zachariah et al., 2011).

6.2.4.2. Biais d'information

Choix des outils d'évaluation nutritionnelle

L'adéquation des outils nutritionnels sélectionnés pour évaluer l'état nutritionnel sur le terrain pourrait être contestée. Bien que l'IMC soit indicatif de l'état nutritionnel global de l'individu (Lindan et al., 1992), il véhicule peu d'information concernant les conséquences de l'infection VIH sur les différentes composantes du corps, telles que la réduction de la MG (Sharkey et al., 1992, Mulligan et al., 1997). Conséquemment, des mesures directes de la MM et la MG pourraient être considérées comme étant de meilleurs indicateurs que l'IMC et la perte de poids. Nous souhaitons particulièrement mesurer la MM, reconnue pour être fortement lié à l'état de santé, la survie et l'immunité (Roubenoff and Kehayias, 1991). Malheureusement, et comme décrit dans l'article 1, les variables initialement choisies pour estimer la MM n'ont pas été retenues dans les analyses longitudinales, car non fiables (voir article 1). De plus ces techniques ne permettaient pas l'évaluation des différents compartiments corporels ou de la MCA ; composante importante dans l'appréciation de la sévérité des troubles nutritionnels, car indicative de la quantité des protéines viscérales. Des instruments tels que le BIA (*Bioelectric Impedance Analysis*) auraient pu être utilisés à ces fins. Cependant, pour des raisons pratiques (étendue du projet, multicentricité) et environnementales (par exemple, le climat), il nous a été impossible d'utiliser ces instruments (discuté plus en détail à la section 6.4). De plus, l'utilisation de la force de préhension, comme suggérer dans le modèle de Soeters (2008) (figure 1) aurait pu s'avérer

utile pour évaluer la capacité physique et la masse musculaire. En effet, certaines évidences récentes ont démonté une association entre un IMC bas, l'anémie, et la force de préhension (Olsen et al., 2014b). Par contre, peu de données existent à ce sujet.

Finalement, il se peut que la quantification des niveaux d'albumine n'ait pas été optimale. En effet, cette procédure a été faite à partir d'échantillons congelés, transportés depuis le Mali jusqu'à Montréal. Cependant, il semblerait que l'albumine mesurée à partir de sérum congelé générerait des associations plus faibles que lors de l'utilisation de sérum frais (Mehta et al., 2006).

Données manquantes

Tant au Mali qu'au Sénégal, les données hématologiques et biochimiques n'étaient pas systématiquement disponibles pour tous les patients. Parfois le reflet d'un suivi médical inadéquat, la problématique des données incomplètes dans les pays à ressources limitées est probablement aussi le résultat de difficultés d'archivage et de maintien des dossiers (Pirkle et al., 2012), ainsi que de difficultés opérationnelles (Cutts et al., 2006). En augmentant la variance, le manque de données a certainement affecté la puissance de nos analyses, la validité de nos résultats et la précision de nos conclusions.

Ajustement pour les variables confondantes

Plusieurs variables confondantes auraient pu affecter les trajectoires prospectives de l'état nutritionnel en cours de traitement; certaines d'entre elles n'ont pu être incluses dans nos analyses. C'est le cas en outre de l'observance au traitement. Au Mali, l'adhérence auto-rapportée par le patient était notée au dossier à chaque visite. Rapidement, nous avons noté que cette variable était peu fiable puisque moins d'une cinquantaine de patients ont avoué avoir une adhérence moins que parfaite à un moment ou un autre au cours du suivi ($\approx 5\%$ de toutes les entrées). Selon la littérature, entre 33 % et 88 % des patients auraient une adhérence sous-optimale dans les PBMR (Bangsberg et al., 2001, Castro, 2005, Mills et al., 2006). Il est donc peu probable que notre mesure de l'observance soit valide au Mali. Dans l'ANRS, le niveau d'observance a été qualifié de bon ($\geq 95\%$) chez environ 76 % de la cohorte (tel que mesuré par le décompte des cachets par le pharmacien). Malgré tout, en absence d'une variable crédible au Mali, nous n'avons pu contrôler pour ce déterminant.

De même, d'autres variables confondantes n'ont pu être intégrées dans nos analyses faute de données complètes et fiables. C'est le cas, entre autres, des effets secondaires gastro-intestinaux, d'IO

et de diarrhées chroniques (pour plus de détails consultez les sections 2.5.2.4, 2.4.1.3 et 2.4.1.2 respectivement).

6.2.4.3. Limites à la validité externe

Nous croyons que nos résultats sont généralisables aux PVVIH provenant de populations avec des taux de malnutrition et des stratégies thérapeutiques similaires. Par ailleurs, il est probable que nos observations ne soient pas valides pour les populations provenant d'un milieu rural puisque nos participants étaient principalement des citadins.

6.2.4.4. Forces

Les patients recrutés pour l'étude ATARAO étaient plutôt représentatifs des patients séropositifs débutant le traitement dans les villes de l'étude, car 1) les sites participants à la cohorte incluaient pratiquement tous les sites prenant part à la mise sous traitement dans ces milieux, et 2) parce que peu de patients à qui l'étude a été proposée ont refusé d'y participer. Malgré une forte attrition au Mali, l'ANRS n'a quant à elle presque pas été affecté par les pertes au suivi au cours des 12 premiers mois de traitement; selon les auteurs aucun patient n'a été perdu de vue dans la première année.

6.3. Malnutrition et fonction immunologique à l'initiation et en cours de TARVHA dans les PBMR

Chez les patients initiant le TARVHA, très peu de littérature existe concernant la relation entre la fonction immunitaire et le statut nutritionnel. Des trois études recensées dans la cadre de notre revue systématique, chacune a utilisé une variable indépendante différente (soit IMC bas, anémie ou hypoalbuminémie); ainsi leurs résultats ne pouvaient être comparés. Une covariation significative, bien que non ajustée, a été observée entre l'IMC et les CD4 (Koethe et al., 2010b) ainsi qu'entre l'anémie et les CD4 (Zachariah et al., 2006b), mais non pour l'hypoalbuminémie (Sudfeld et al., 2013a). Une seule étude a poursuivi des analyses multivariées - en contrôlant entre autres pour sexe, stade de la maladie, autres infections, et IMC - aux suites desquelles l'association entre l'anémie et les CD4 a perdu sa signification statistique. Ces données suggèrent que la relation entre la malnutrition et l'immunosuppression au moment de la mise sous traitement n'est peut-être pas indépendante du stade de la maladie, de la présence d'IO ou de l'ajustement pour d'autres marqueurs nutritionnels (Zachariah et al., 2006b). La relation entre les niveaux de CD4 et le profil nutritionnel à l'initiation a

aussi été examinée dans le cadre des cohortes ATARAO et ANRS 1290 (résultats non publiés - annexe 7). Nos analyses, bien que non ajustées, ont décelé des associations significatives entre un niveau de CD4 < 200 et les trois marqueurs de malnutrition (IMC bas, anémie, hypoalbuminémie). Ceci suggère soit que, dans notre contexte d'étude, l'association entre l'immunosuppression et la malnutrition est vraie, ou qu'elle est attribuable à différents facteurs de confusion non pris en compte dans nos analyses.

Plusieurs études pré-TARVHA n'ont pas été retenues dans notre revue systématique, soit parce que les patients ne respectaient pas les critères d'initiation de mise sous traitement, soit parce que les variables nutritionnelles utilisées étaient en continu. Des défauts méthodologiques entachent un grand nombre de ces publications. Malgré tout, un survol des résultats de ces études transversales nous paraît pertinent. Parmi les études recensées, une grande majorité a rapporté une association avec les niveaux de CD4 et le poids/IMC, indépendamment du contexte et du profil démographique ou biologique des patients (van der Sande et al., 2004, Paton et al., 2006, Duvignac et al., 2008, Andrade et al., 2012, Dusingize et al., 2012). Une seule étude n'a pas décelé d'association significative entre l'IMC et les CD4; cependant le calcul de l'ANOVA performé par les auteurs incluait un groupe de patients séronégatifs (Dusingize et al., 2012). Similairement, une quinzaine d'études provenant de milieux et pays variés, chez des patients non traités à différents stades de la maladie, s'entendent presque unanimement sur l'existence d'une forte association entre l'anémie (ou des niveaux décroissants d'hémoglobine) et des niveaux bas de CD4 (Shah et al., 2007, Duvignac et al., 2008, Firnhaber et al., 2010, Chauhan et al., 2011, Wisaksana et al., 2011, Dusingize et al., 2012, Munyazesa et al., 2012, Parinitha and Kulkarni, 2012, Denué et al., 2013, Page et al., 2013, Shen et al., 2013). L'investigation de la relation entre l'hypoalbuminémie (ou des niveaux décroissants d'albumine) et l'immunosuppression est moins fréquente. Cependant, la majorité des publications recensées rapportait une association significative entre le niveau de CD4 et d'albumine, et ce indépendamment du contexte et du stade de l'infection (Mehta et al., 2006, Graham et al., 2007, Shah et al., 2007, Chauhan et al., 2011, Dusingize et al., 2012, Samuel et al., 2014). À noter, la seule étude a rapporté une absence d'association provenait d'un PHR (Shah et al., 2007).

Similairement, peu d'évidences existent concernant la réponse immunologique au cours de la 1^{ère} année de TARVHA en relation au profil nutritionnel à l'initiation. Sur le plan de la composition corporelle, parmi les 6 études analysées (Madec et al., 2007, Barth et al., 2008, Toure et al., 2008, Koethe et al., 2010a, Evans et al., 2012, Sudfeld et al., 2013b), une seule a observé une association

statistiquement significative entre un IMC < 17.1 kg/m² et des CD4 < 200 après un an de traitement (Barth et al., 2008). Malheureusement, la mesure d'association n'a pas été divulguée par les auteurs et nos efforts pour obtenir plus d'information n'ont pas porté leurs fruits. Sur le plan inflammatoire, une seule étude a évalué la capacité prédictive de l'hypoalbuminémie sur la réponse immunitaire (Sudfeld et al., 2013a) alors que 3 autres ont plutôt investigué l'anémie (Madec et al., 2007, Toure et al., 2008, Anude et al., 2013). Une seule a rapporté un lien faible, mais significatif entre une anémie sévère (hémoglobine < 10 g/dl) et l'échec thérapeutique même après ajustement pour l'IMC, les CD4, et le stade de la maladie à l'initiation ainsi que le type de régime thérapeutique et l'adhérence (Toure et al., 2008). Dans cet exemple, l'anémie capte un phénomène non expliqué par l'immunosuppression, le stade de la maladie, ou la sous-nutrition telle que mesurée par l'IMC.

6.3.1. Trajectoire des CD4 et covariables nutritionnelles au cours du TARVHA

Pour la majorité des patients traités, le TARVHA entraîne une augmentation des niveaux de CD4 et une diminution de la CV. Comme les marqueurs nutritionnels, les gains de CD4 tendent à être particulièrement importants dans les premiers 6 mois puis à ralentir entre 6-12 mois (Wester et al., 2005, Kiefer et al., 2011, Annison et al., 2013). De même, dans les cohortes ATARAO et ANRS, les niveaux de CD4 suivant la mise sous traitement ont rapidement augmenté au cours de la première moitié de l'année pour ensuite atteindre un plateau 6-9 mois plus tard (annexe 9). Les trajectoires immunitaires post-TARVHA peuvent être révélatrices quant à la probabilité d'échec thérapeutique. Ainsi, suite à l'initiation du traitement, les patients à risque d'échec auraient des trajectoires de CD4 distinctes de ceux capables de soutenir une réponse immunologique sous TARVHA (Lederman et al., 2011). Cependant, les résultats des analyses multiniveaux n'ont pu être reproduits lors d'analyses bivariées comparant l'IMC < 18.5, l'anémie ou hypoalbuminémie à l'initiation et l'immunosuppression à 12 mois (annexe 9 – résultats non publiés). En plus de l'immunosuppression au baseline et à 6 mois, seuls l'hypoalbuminémie et un l'IMC < 18.5 à 6 mois chez les participants de la cohorte ATARAO semblaient être prédictifs de CD4 < 200 1 an post TARVHA. Ces dernières données suggèrent que les patients immunosupprimés persistent ainsi malgré le traitement. De même, des indices de malnutrition à 6 mois seraient possiblement prédictifs d'un niveau de CD4 insuffisant à 12 mois. Plusieurs explications pourraient expliquer la divergence entre les résultats obtenus lors de la modélisation des trajectoires et les analyses bivariées dont la perte finesse des données résultant de la

dichotomisation des variables, une taille d'échantillon trop petite ou l'attrition des patients malnutris et immunosupprimés.

Comme mentionnés dans l'article 4, au cours de notre revue systématique nous avons identifié une poignée d'articles ayant étudié la corrélation entre les variations prospectives du statut nutritionnel et des niveaux de CD4 au cours de la première année de traitement. Sur le plan de la composition corporelle, une seule étude (Saghayam et al., 2007) parmi les 3 répertoriées a décelé une association significative entre le changement de poids et les taux de CD4 post TARVHA (Olawumi and Olatunji, 2006, Saghayam et al., 2007, Esposito et al., 2008). Ceci contraste avec les nombreuses évidences qui tendent à démontrer que la perte de poids en cours de traitement entraîne des conséquences de santé négatives telles qu'un risque accru de mortalité (Tang et al., 2002, Madec et al., 2009, Liu et al., 2011). Ce manque d'unanimité quant à la relation entre les changements de poids et de CD4 en post TARVHA pourrait possiblement être expliqué par la composition du poids acquis. En effet, certains auteurs ont remarqué que, suite à l'initiation du TARVHA, le gain initial de poids est principalement constitué de MG plutôt que de MM (Silva et al., 1998, Esposito et al., 2008). Ceci peut supposer, par exemple, que la quantité totale des apports comble les besoins énergétiques, mais le contenu protéinique est insuffisant pour soutenir les processus anaboliques et la reconstitution immunitaire. Il faut noter que seule la MM est métaboliquement active et contribue à la MCA dont la quantité est directement associée au pronostic clinique et à la survie (Kotler et al., 1989, Roubenoff and Kehayias, 1991, Volpato et al., 2004, Palus et al., 2014). Il est vrai par contre qu'un gain de MG entraîne aussi une augmentation des niveaux de leptine; un immunomodulateur qui lorsqu'en basse concentration, contribue à l'immunosuppression (Faggioni et al., 2001).

Inversement, chacune des études ayant investigué la covariation entre les marqueurs inflammatoires et les CD4 post-TARVHA ont observé une association significative (Olawumi and Olatunji, 2006, Chauhan et al., 2011). Tel que mentionné précédemment (section 2.1.3.2) ces marqueurs sont signes de malnutrition, mais aussi d'activation immunitaire, processus reconnu pour freiner l'augmentation des CD4 suite à l'initiation du traitement (Gandhi et al., 2006, Piconi et al., 2010, Corbeau and Reynes, 2011). Comme observé par Lederman et al. (2011), l'activation immunitaire est un facteur de risque de l'échec thérapeutique immunologique (Lederman et al., 2011). Plusieurs facteurs associés à la malnutrition peuvent contribuer à amorcer ou soutenir l'activation immunitaire. Par exemple, en limitant les effets bénéfiques du TARVHA sur le contrôle de la virémie - via une réduction de l'observance, la modulation des propriétés pharmacocinétiques ou autres -, la

malnutrition peut contribuer à soutenir une réplication virale persistante et l'activation immunitaire y étant associée (voir section 2.4.2). De plus, tel que discuté à la section 2.3.1.2., la malnutrition peut contribuer à l'activation immunitaire en favorisant la translocation microbienne (Brenchley et al., 2006, Ancuta et al., 2008); bien que cette association ne fasse pas l'unanimité dans la littérature (Redd et al., 2009).

6.3.2. PBMR vs PHR

Certaines preuves provenant de PHR soutiennent aussi l'existence d'un lien entre la malnutrition et une réponse immunologique défaillante chez les patients traités, et ce malgré la faible prévalence de sous-nutrition dans leur population générale. Ainsi, dans l'étude de Koethe et al. (2011), parmi 915 patients Américains naïfs au TARVHA, les auteurs ont observé une forte association entre un IMC < 20 et des CD4 bas tant au moment de l'initiation que 12 mois plus tard (Koethe et al., 2011b). Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une deuxième étude américaine composée de 808 participants (Palermo et al., 2011). Plusieurs explications sont proposées par les auteurs pour expliquer cette relation telles que l'effet des adipokines/leptine, différences dans la grosseur du thymus et de la population de CD4.

Cependant, ces deux études contenaient très peu de patients avec des IMC bas (16 % avec un IMC < 20 et 2.8 % avec un IMC < 18.5 respectivement). Nous n'avons pu trouver d'autres publications concernant des PVVIH initiant le TARVHA dans les PHR et ayant investigué la relation immunologique selon le statut nutritionnel. La relation entre malnutrition et immunosuppression n'est donc probablement pas spécifique aux PBMR. Elle concerne toute population aux prises avec une forte prévalence d'insécurité alimentaire et troubles nutritionnels, telles que les populations autochtones ou les utilisateurs de drogues. Cependant, et tel que discuté ici-bas, l'excès d'attrition, les difficultés de mesures et d'archivage des données dans les PBMR comparées aux PHR, compliquent nos efforts pour caractériser cette association dans les milieux à ressources limitées.

6.3.3. Marqueurs de la malnutrition et de l'immunité

Comme discuté à la section 2.1 et dans l'article 1, la fiabilité des mesures anthropométriques est très variable; le poids et la taille – ainsi que l'IMC – sont définitivement les outils les plus précis. Malgré tout, dans un souhait d'exhaustivité, d'autres variables anthropométriques pertinentes, telles que la circonférence du bras et les plis cutanés, ont été considérées dans nos stratégies de recherche (annexe 2). Nous avons fait de même pour la bioimpédance (BIA). Cependant, aucune étude utilisant ces variables ne rencontrait nos critères de sélection et n'a été sélectionnée.

6.3.4. Faiblesses de la revue systématique

6.3.4.1. Quantité et qualité des études

Biais de sélection, attrition et survie

Parmi les 10 études retenues, 6 ont été jugées comme étant de pauvre qualité et 3 de qualité moyenne selon l'outil d'évaluation du *Effective Public Health Practice Project (EPHPP)*. La piètre qualité des études découlait principalement de l'utilisation de populations d'étude biaisées. Selon notre évaluation, tous les résultats ont souffert d'un biais de sélection modéré à important. En effet, dans une majorité d'études, les auteurs ont choisi de restreindre leurs analyses aux patients vivants et actifs après 6 ou 12 mois de traitement. Cependant, dans toutes ces études, un ou plusieurs marqueurs nutritionnels ainsi que les niveaux de CD4 à l'initiation ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'attrition (perte au suivi et/ou mortalité). Le taux de mortalité et de perte au suivi dans les études sélectionnées oscillaient respectivement entre 6-11 % et 10-39 %. Ainsi, les participants avec un IMC bas/anémie/hypoalbuminémie à l'initiation et/ou des CD4 abaissés étaient fréquemment sous représentés dans les échantillons analysés. Conséquemment, les associations obtenues sont probablement des sous-estimations de sa vraie nature.

Biais d'information

Dans la majorité des études, peu de détails - hormis la technique utilisée – étaient disponibles concernant la mesure des CD4 et du statut nutritionnel. Hors, il semble que certains facteurs tels que la vitesse de traitement des échantillons collectés entraîneraient une diminution de >10% des niveaux de CD4 mesurés (Malaza et al., 2013). Des délais de traitement des échantillons biologiques peuvent être attribuables au temps de transport plus important, par exemple, dans la cadre d'études en milieu rural. Au moins deux des dix études retenues provenaient exclusivement d'un milieu rural. De même, ils nous étaient souvent impossible d'évaluer la qualité et fiabilité des mesures nutritionnelles et inflammatoires recueillies. Les défis et exigences nécessaires à l'évaluation nutritionnelle ont été discutés abondamment aux sections 2.1.4. et 6.2.4.2. Une estimation erronée des niveaux de CD4, telle que décrite par Malaza et al. (2013), pourrait engendrer une mauvaise classification non-différentielle des participants et, conséquemment, une sous-estimation de la mesure d'association.

Données manquantes

Tel que discuté à la section 6.2.4.2., les difficultés d'archivage et de récupération des données sont malheureusement fréquentes dans les PBMR. Ceci entraîne une perte de pouvoir statistique considérable. De plus, la probabilité de CD4 ou variables nutritionnelles à la mise sous traitement ou au suivi était associée à l'immunosuppression ou à la malnutrition dans au moins 40% des études retenues. Dans 30% des études, les patients avec données manquantes ne différaient pas du reste de la population de l'étude. Finalement, 30% des auteurs n'ont pas caractérisé les participants avec des données manquantes.

6.3.4.2. Utilisation d'études dont l'objectif de recherche n'était pas l'association d'intérêt

Parmi les études retenues pour la revue, peu s'intéressaient directement à l'évaluation de l'association entre la malnutrition et la réponse immunologique. L'analyse de cette association faisait donc rarement partie des objectifs principaux des auteurs. Ainsi, le devis et les analyses n'avaient pas été sélectionnés pour investiguer cette association. Conséquemment, ceci a limité notre accès à des résultats d'analyses ajustées ou à des études non biaisées. Les associations trouvées pourraient différer des associations qui auraient été décelées si les analyses avaient été conceptualisées pour répondre à notre question de recherche. Néanmoins, nous avons tenté de pallier à cette faiblesse en contactant directement les auteurs afin d'obtenir de nouvelles données ajustées à nos besoins. Tous les auteurs des articles retenus ont été contactés par courriel. Malgré plusieurs tentatives, quatre d'entre eux ne nous ont pas répondu. Conséquemment, nous n'avons pu obtenir de précisions quant à la méthodologie et aux analyses employées pour celles-ci.

6.3.4.3. Validité de l'outil d'appréciation de la qualité

Tel que décrit dans l'article 3, l'outil *Effective Public Health Practice Project (EPHPP)* a été sélectionné pour évaluer la qualité des études observationnelles. Ce choix s'est fait suite à un recensement des instruments disponibles dans ce domaine. Cet instrument a précédemment démontré une excellente concordance inter-observateur (Armijo-Olivo et al., 2012); ainsi qu'une bonne validité de contenu et de construit (Thomas et al., 2004). Le EPHPP contient de plus les principaux items de qualité soulevés par le *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* (von Elm et al., 2008). Malgré tout, nous avons vite réalisé que cet instrument n'était pas complètement approprié à l'appréciation qualitative des études de cohortes – soit la majorité des articles retenus, car il contient peu d'items permettant de déceler certains biais pouvant affecter les

études observationnelles. Ainsi, nous avons dû modifier cet instrument afin de mieux évaluer l'impact du biais de sélection sur la validité interne des études. L'instrument modifié a aussi été utilisé par d'autres membres de notre groupe dans le cadre d'une autre revue systématique (Langlois et al., 2013). Par contre, ces modifications n'ont pas été pilotées *a priori* et nous ne pouvons être certains de leur validité. Malgré tout, un consensus entre les 2 réviseurs et l'épidémiologiste sénior a été obtenu concernant la qualité de chaque article retenu.

6.3.5. Forces de la revue systématique

Notre revue systématique est la première à se pencher sur l'effet clinique de la malnutrition en relation avec la reconstitution immunologique chez les PVVIH traités. Nos standards de qualité répondent aux critères de PRISMA et se veulent transparents.

6.4. Conclusion

Les travaux présentés ici ont permis de clarifier le rôle de l'état nutritionnel dans la réponse au TARVHA sur le plan nutritionnel et immunologique dans des contextes où la malnutrition est prévalente. Les évidences suggèrent une possible association entre la malnutrition – indiquée soit par des marqueurs de sous-nutrition ou d'inflammation – et les fonctions immunitaires à l'initiation et en cours de traitement. Ainsi, parmi les patients débutant le TARVHA, la malnutrition semble influencer les probabilités de survie, de reconstitution nutritionnelle et immunologique ainsi que le succès thérapeutique. Ces résultats s'insèrent dans les efforts internationaux pour diminuer les échecs thérapeutiques et minimiser le développement de résistances aux ARV, particulièrement dans les milieux où l'accès au TARVHA est encore précaire. Nous espérons ainsi contribuer à optimiser les soins aux PVVIH vivant dans des conditions de malnutrition et de maximiser la réponse au traitement dans ces populations vulnérables. Cependant, comme démontré ici, de nombreuses difficultés affectent notre capacité à évaluer correctement les associations entre l'état nutritionnel et la réponse immunitaire au TARVHA. Ainsi, il existe peu de données de qualité due à des défauts de mesure, de conceptualisation, de mise en pratique, et d'appréciation de la temporalité dans ce domaine ce qui limite considérablement notre capacité à formuler des conclusions fiables.

Les défis de la mesure nutritionnelle chez les PVVIH

Comme précédemment rapporté dans la littérature, nous avons observé une hiérarchie dans la précision des données anthropométriques évaluées dans le cadre des sous-études mentionnées dans l'article 1 (Ulijaszek and Kerr, 1999, Sicotte et al., 2010). Selon nos analyses, et ce indépendamment de la méthode d'évaluation utilisée, le poids et la taille étaient les deux seules mesures anthropométriques identifiées comme étant fiables. Ces deux mesures sont apparues comme les plus précises au moment de chaque sous-étude que ce soit d'une perspective intra- ou inter-observateur. De plus, leur fiabilité s'est maintenue à travers le temps.

On ne peut que réaffirmer l'importance de la qualité et de la validité de la mesure en recherche épidémiologique. L'erreur sur la mesure porte atteinte à notre capacité de capter la vraie nature d'une association entre deux concepts. Il est donc crucial d'investir temps et énergie pour s'assurer que la conceptualisation et la méthodologie sont appropriées, non seulement pour répondre à notre question de recherche, mais aussi à la réalité du terrain, car la recherche impose des standards d'opérationnalisation identiques entre les pays industrialisés et les milieux à ressources limitées. Comme nous l'avons expérimenté, ces attentes peuvent être plus difficilement comblées dans les PBMR dus à un accès restreint à un personnel qualifié, à des outils de recherche spécialisés, et à un support technique (Van den Broeck et al., 2007). Il est vrai que l'anthropométrie ne permet qu'une évaluation grossière de l'état nutritionnel en comparaison avec des méthodes plus sophistiquées, mais dont l'utilisation en situation de recherche populationnelle de terrain peut être irréaliste comme par exemple la bioimpédance (BIA). Elle a été suggérée comme la méthode de préférence pour faire le suivi du statut nutritionnel dans un contexte chez les PVVIH (Swanson and Keithley, 1998). Le BIA permet d'estimer la quantité totale d'eau corporelle en faisant circuler un courant électrique de faible intensité à travers le corps via des électrodes. En supposant que la proportion d'eau corporelle totale est stable, on peut calculer la MNG (ainsi que les autres compartiments, dont la MCA) à l'aide d'équations prédéterminées (Mialich et al., 2014). Par contre, sa fiabilité sur le terrain est affectée par le niveau d'hydratation, l'activité physique et la présence de malnutrition ou de maladie (Kushner et al., 1996, Polsky et al., 2001, Mialich et al., 2014). Ceci rend donc son utilisation problématique dans de larges cohortes épidémiologiques (Dehghan and Merchant, 2008), particulièrement dans les PBMR où les patients sont parfois exposés à de fortes températures et/ou doivent se déplacer à pied sur de longues distances. De plus, les équations actuellement utilisées pour estimer chaque compartiment corporel pourraient ne pas être adéquates aux populations VIH, car la maladie (ou son traitement) induit des

modifications corporelles qui faussent leurs interprétations (Hellerstein, 1999, Schwenk et al., 1999). Le poids et la taille pourraient donc constituer des alternatives utiles lorsque confrontés à des populations souffrant de troubles de santé. De plus, la capacité de l'IMC à identifier les PVVIH malnutris corrèle fortement avec les résultats obtenus avec d'autres méthodes comme le BIA et le *subjective global assessment of nutritional status* (SGA) (Niyongabo et al., 1999). Malgré ses limites, la fiabilité et la facilité avec laquelle l'IMC peut être mesuré en font un excellent choix d'outils de mesure lors de l'évaluation nutritionnelle globale dans le cadre d'études impliquant plusieurs observateurs dans les PBMR. Particulièrement, dans le cadre d'étude prospective où plusieurs mesures sont collectées pour un même patient. L'utilisation des plis et des circonférences, quant à elle, devrait se faire avec plus de soin et de surveillance. Même lorsqu'utilisées pour évaluer les trajectoires nutritionnelles prospectives des patients, ces méthodes pourraient entraîner des erreurs de classification. Par contre, on pourrait possiblement les utiliser en combinaison avec d'autres techniques de mesure reconnues comme étant fiables, mais plus grossières, telles que l'IMC.

Importance de l'évaluation nutritionnelle avant et en cours de traitement

Tel que décrit dans cette thèse, en plus d'être associé à la survie, l'état nutritionnel à l'initiation est prédictif des trajectoires nutritionnelles au cours de la 1^{ère} année de TARVHA et possiblement avec la reconstitution immunitaire. L'utilisation d'antirétroviraux dans des populations dont plus du tiers a une masse corporelle indicatrice de la malnutrition et la majorité est anémique n'est donc pas gage de restauration de l'état nutritionnel. En effet, chez les patients ayant débuté la thérapie avec une IMC < 18.5 kg/m², l'incapacité à prendre du poids ou la perte de ≤ 5 % après 6 mois de traitement serait associée à un risque de mortalité au cours des 6 mois à venir 6 fois plus élevé comparé à ceux ayant gagné plus de 10 % en poids (Madec et al., 2009). L'anémie et l'hypoalbuminémie en cours de traitement ont aussi été associées à une probabilité de survie diminuée. (Shah et al., 2007, Giganti et al., 2012). Dans une étude américaine, les auteurs ont observé que la diminution de l'hémoglobine précédait le déclin des CD4 (Gange et al., 2003). L'évaluation de l'état nutritionnel est donc primordiale pour identifier les patients à plus grand risque de ne pas bénéficier du traitement tant sur le plan nutritionnel que sur le plan immunologique. En l'absence d'autres méthodes de suivi, la mesure de l'IMC, par exemple, de manière prospective permettrait de rapidement identifier les individus à haute probabilité de mortalité.

Profil et devenir des patients malnutris

Comme observé dans les cohortes ATARAO et ANRS ainsi que parmi les articles retenus pour la revue systématique, trois sous-populations semblent coexister parmi les patients initiant le TARVHA. Le premier groupe est formé par les individus perdus au suivi ou décédés au cours de la première année. Ces patients ont généralement un IMC plus bas ainsi qu'une anémie et hypoalbuminémie plus sévère que les patients vivants et actifs 12 mois post TARVHA. Certaines évidences collectées ici laissent supposer que la malnutrition profonde, chez ces patients, s'accompagne d'une immunosuppression sévère. Différentes étiologies ont été mises de l'avant pour expliquer ce phénomène. Un niveau de phosphate sérique très bas à l'initiation, secondaire à une masse musculaire réduite par la maladie ou la malnutrition, pourrait expliquer cet excès de mortalité chez les patients avec un IMC bas (Heimburger et al., 2010, Koethe et al., 2013). À la mise sous traitement, l'augmentation des activités métaboliques exacerberait l'hypophosphatémie, un désordre électrolytique mortel (Subramanian and Khardori, 2000).

Parmi la population active et vivante à 12 mois post HAART, une deuxième et troisième sous-populations se dessinent. Le deuxième sous-groupe semble contenir les individus qui répondent favorablement au traitement, tant sur le plan nutritionnel qu'immunologique, par exemple en augmentant leur poids et/ou leur niveau de CD4 sous TARVHA, et ce indépendamment de leur profile initial. Cette population concerne la majorité des patients débutant le TARVHA dans les PBMR. Finalement, le troisième et dernier sous-groupe serait composé des patients chez qui la malnutrition et/ou l'immunosuppression persistent malgré le TARVHA. Ces individus débutent le traitement malnutris et, bien qu'ils survivent, continuent de montrer des signes de malnutrition. D'autres auteurs ont observé ce phénomène. Par exemple, la présence d'anémie à la mise sous traitement a été associée avec le risque d'anémie en cours de traitement chez les patients toujours actifs (Sali et al., 2006, Moh et al., 2007, Zhou et al., 2012). Cependant, la relation entre l'immunosuppression et la malnutrition en cours de traitement reste nébuleuse. Il n'est pas clair si les deux sont associés ou non.

Prise en charge holistique des patients malnutris

Certaines des informations collectées ici suggèrent que les interventions pharmacologiques à elles seules ne suffisent pas pour restaurer le statut nutritionnel des patients séropositifs initiant le TARVHA. Par contre, il n'existe pas, non plus, de consensus concernant l'utilité des interventions nutritionnelles chez les PVVIH sous TARVHA. Ainsi, une revue systématique récente sur le sujet n'a pas

objectivé des bénéfices clairs, tant sur le plan nutritionnel qu'immunologique, chez les sujets traités (Grobler et al., 2013). Malheureusement, cette revue contenait peu de publications provenant des PBMR. De plus, les interventions comparées étaient plutôt hétérogènes. Depuis, quelques publications conduites chez des individus traités provenant de ces pays ont démontré des résultats prometteurs, tant sur le plan immunologique que nutritionnel (Cahn et al., 2013, Evans et al., 2013, Olsen et al., 2014a, Team et al., 2015). C'est le cas, entre autres, d'une étude sud-africaine qui a randomisé 36 patients au TARVHA seul ou combiné au *FutureLife porridge*[®], un supplément alimentaire à teneur calorique et protéique élevée. Chez les patients recevant l'intervention nutritionnelle, les auteurs ont noté une prise de poids, une augmentation des niveaux de CD4, une augmentation de l'hémoglobine et de la MCA plus importants ainsi que des bénéfices sur le plan de la fonction physique comparé aux contrôles (Evans et al., 2013). Cependant, cette étude était de très petite taille (n = 36). Par contre, indépendamment de l'étude ou de l'intervention testée, il semble que les interventions nutritionnelles testées jusqu'à présent en post TARVHA n'ont pas d'effet sur la mortalité (Grobler et al., 2013, Team et al., 2015).

Avant l'avènement des ARV, l'utilisation de la thérapie nutritionnelle médicale s'est démontrée bénéfique pour réduire la morbidité, augmenter la qualité de vie, écourter le temps d'hospitalisation et diminuer la mortalité (Resler, 1988, Miller et al., 1995, Gallagher-Allred et al., 1996, Young, 1997). Ainsi, comme démontré dans la revue systématique de Grobler et al. (2013), les suppléments alimentaires seraient surtout efficaces chez les patients non traités pour augmenter le poids, l'hémoglobine et les niveaux de CD4 (Grobler et al., 2013). Les interventions nutritionnelles sont donc très bénéfiques pour reconditionner les patients en pre-TARHVA et possiblement repousser le moment d'initiation des antirétroviraux. Par contre, les interventions nutritionnelles sont aussi associées avec leur lot de difficultés. À travers les années, plusieurs organisations ont dû mettre fin à leur programme alimentaire suite à des problèmes de logistique, de revente illégale des denrées et de corruption (Kalofonos, 2010).

Dans presque toutes ces études et lorsque mesurés, la perte de poids, un IMC bas, l'anémie ou l'hypoalbuminémie constituaient des facteurs de risque de mortalité et/ou de perte au suivi. Ainsi les patients les plus malnutris ne supportent pas le traitement et disparaissent ou meurent malgré celui-ci. Cette observation nous fait croire en la nécessité de modifier notre approche face à ces populations. Nous devons impérativement changer notre façon de prendre les patients en charge. Il est nécessaire de corriger la malnutrition avant de considérer une approche pharmacologique. Des interventions

macro-nutritionnelles, telles que celles décrites précédemment, initiées avant l'initiation du traitement fourniraient les éléments essentiels pour maximiser les bénéfices du traitement et contribuer à la restauration de l'état nutritionnel. Cependant, pour corriger la malnutrition, il faut être en mesure de la déceler et de la quantifier ce qui nécessite une évaluation nutritionnelle optimale, telle que discuté précédemment.

Malnutrition versus processus infectieux : quel rôle dans l'immunosuppression

Comme mentionné précédemment, la malnutrition et le VIH ont tous les deux la capacité d'entraîner une immunosuppression chez les individus atteints. Plusieurs questionnements persistent quant à l'impact individuel de chacune de ces deux maladies sur les fonctions immunitaires des patients sous traitement. Indépendamment du statut nutritionnel, les PVVIH ont des niveaux de CD4 plus bas que les individus séronégatifs (Malaza et al., 2013). De même, les PVVIH les plus immunosupprimés seraient aussi les plus malnutris. Ces deux phénomènes se présentent donc fréquemment de façon conjointe, sans que l'on puisse, à ce moment, départager les effets individuels de la malnutrition et de la maladie. Aucune étude disponible pour le moment, n'a pu isoler de façon convaincante l'infection de la malnutrition. À la lumière des nombreux rapprochements entre ces pathologies, il est probable que nous soyons jamais en mesure de le faire.

PBMR vs PHR : Excès véridique de malnutrition chez les PVVIH des PBMR?

Il est généralement difficile de comparer les profils des patients initiant le TARHVA dans les PHR à ceux des PBMR puisque les critères d'initiation et les comportements de recherche de soins ne sont souvent pas les mêmes. Par exemple, dans Brainstein et al. (2006), les caractéristiques et le devenir de PVVIH ayant participé à l'un des 18 programmes ARV en Asie et Afrique au cours des années 2000 ont été comparés aux participants de 11 cohortes européennes et Nord-Américaines tenues principalement à la fin des années 90 (Braitstein et al., 2006). À cette époque, on suggérait d'initier le TARVHA lorsque les niveaux de CD4 s'abaissaient en deçà de 500 cellules/mm³ (CDC, 1998). Les lignes directrices ont été revues par la suite et la valeur seuil de CD4 pour l'initiation a été abaissée à 200 cellules/mm³ (Ref0. Il est donc peu surprenant de noter que les CD4 moyens dans les PBMR rapportés par Brainstein et al. (2006) sont beaucoup plus bas que dans les PHR.

Bien que le concept d'insécurité alimentaire remonte au début des années 90, l'étude de l'insécurité alimentaire chez les PVVIH débute au milieu des années 2000. La première étude, celle de

Normen et al. (2005) démontrait alors que la majorité des patients éligibles aux ARV à la fin des années 90 en Colombie-Britannique étaient insécures sur le plan alimentaire; jusqu'à 5 fois plus que le reste de la population canadienne (Normen et al., 2005). Des études similaires sont apparues par la suite indiquant que, dans certains contextes, l'insécurité alimentaire est fréquente dans les populations de PVVIH des PHR (voir Weiss 2009 chez PVVIH SF)

La pertinence de nos travaux ne se restreint pas aux populations des PBMR, mais concerne aussi celles des PHR. Dans ces milieux, l'insécurité alimentaire et la sous-nutrition sont aussi des gages d'observance sous-optimale (Weiser et al., 2009a, Weiser et al., 2009b), d'immunosuppression (Weiser et al., 2009a), de charge virale élevée (Weiser et al., 2009b), de progression de la maladie (Malvy et al., 2001) et de mortalité (Weiser et al., 2009a). C'est donc dire qu'une révision de la philosophie de la prise en charge des PVVIH en faveur d'une plus grande considération des besoins nutritionnels aurait aussi son utilité dans les populations vulnérables séropositives des PHR.

Pistes méthodologiques pour travaux futurs basées sur mes travaux et mon expérience personnelle

De nouvelles données sont grandement nécessaires pour clarifier la nature de l'association entre la malnutrition et l'immunité chez les PVVIH débutant le traitement dans un contexte d'insécurité alimentaire – que ce soit dans les PBMR ou PHR. Nous croyons que les chercheurs dans ce domaine doivent travailler de pair pour générer des évidences exhaustives et fiables ayant le potentiel de modifier les pratiques cliniques. Ainsi, sur la base de mes travaux et de mon expérience personnelle, j'aimerais suggérer des pistes de solution qui pourraient profiter non seulement à l'épidémiologie nutritionnelle, mais aussi à tous ceux qui font de la recherche à l'étranger.

Point 1. Choix du projet de recherche en fonction du milieu

Premièrement, la recherche dans les PBMR soulève plusieurs questions éthiques (Emanuel et al., 2004). Mon expérience personnelle m'indique que le poids de l'histoire et du contrôle des territoires par des regroupements occidentaux s'y fait toujours sentir. L'homme occidental y est considéré comme une source emblématique de richesse et est souvent considéré comme supérieur à l'homme local (Bell, 2008). Ces croyances les relations entre les équipes de recherches occidentales et les acteurs et participants sur le terrain. De même, les ressources tant matérielles que professionnelles y sont souvent limitées. Il est donc de la responsabilité du groupe de recherche venant s'y implanter d'arrimer ses questions de recherche et ses ambitions avec les problématiques locales. Un groupe de

recherche étranger ne devrait pas utiliser pour ses fins des ressources qui y sont limitées. Dans le cadre d'ATARAO, le projet a été bien accepté par nos collaborateurs sur le terrain. Les problématiques soulevées par l'étude étaient aussi des préoccupations pour les médecins locaux.

Deuxièmement, une bonne étude épidémiologique investiguant le rôle de la malnutrition devrait s'établir dans une population où l'exposition (soit la malnutrition) est suffisamment fréquente pour que l'on obtienne un nombre nécessaire d'exposés. Ceci fut le cas non seulement pour ATARAO mais aussi ANRS et les études retenues pour la revue systématique.

Point 2. Élaboration du protocole

A) Choix du devis

Il va sans dire que les choix stratégiques faits au moment de l'élaboration du protocole sont centraux à la bonne réussite du projet. Concernant le devis, je crois que la cohorte prospective reste le meilleur choix, car c'est le seul devis observationnel qui permet l'évaluation longitudinale et le devenir immunologique et nutritionnel des participants. Comme nous l'avons observé ici, les patients qui débutent le TARVHA semblent se diviser en trois grands groupes selon leur trajectoire vitale et nutritionnelle suite à la mise sous traitement, dont un groupe qui décède au cours du suivi. L'identification et la caractérisation de ces individus nécessitent des évaluations pré- et post-TARVHA. La caractérisation de ces groupes ne pourrait se faire de manière exhaustive avec un devis cas-témoins. De même, contrairement à plusieurs études retenues dans la revue systématique, l'évaluation rétrospective d'un sous-groupe actif et vivant en post TARVHA doit absolument être évitée. Comme démontré dans mes travaux, cette approche peut entraîner un biais de sélection important qui porte atteinte à la validité des résultats. Cependant, il faut employer un maximum d'effort pour fidéliser les patients à l'étude et minimiser les pertes au suivi (discuté plus bas). De plus, pour évaluer les trajectoires longitudinales, il faut prévoir plusieurs visites de suivi. Une collecte de données aux trois mois, en plus de l'évaluation initiale, serait idéale pour assurer au moins quatre prises de données au court du suivi et permettre une modélisation plus précise des tendances temporelles.

B) Définition de la population à l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion

Tout comme pour les cohortes ATARAO et ANRS, la population à l'étude devrait être constituée de patients VIH-1 positifs, d'hommes et de femmes adultes naïfs au ARV, rencontrant les critères de mise sous traitement proposés par l'OMS (WHO, 2013). Les critères d'inclusion devraient comprendre :

le consentement à l'étude et la maîtrise de la langue utilisée aux fins de l'étude. Pour minimiser les facteurs confondants, les participants présentant certaines caractéristiques associées au statut nutritionnel et immunologique devraient être exclus. Ces critères d'exclusion incluent, mais ne sont pas limités : une grossesse en cours et la présence d'autres maladies infectieuses (ex. malaria, tuberculose, etc.). De plus, pour minimiser les pertes au suivi, l'étude ne devrait être proposée qu'aux patients vivant à une distance raisonnable du lieu de l'étude, ayant un lieu de résidence fixe et pouvant être physiquement retracés au besoin.

C) Choix des variables et des instruments de mesure

Premièrement, les mesures de l'état nutritionnel et la réponse au traitement devraient être prudemment planifiées pour éviter les biais d'information. Concernant le choix des outils de recherche et contrairement à ce qui a été fait dans ATARAO, il est impératif, selon moi, d'impliquer activement un nutritionniste dans ce processus. Au moment de l'élaboration de mon étude, j'ai consulté des spécialistes en la matière, mais, faute de connaissances, je n'étais pas à même de bien apprécier les recommandations qui m'ont été faites. C'est pourquoi je considère que le choix des variables et des outils nutritionnels utilisés dans ATARAO n'était pas optimal. Tel qu'illustrer dans le modèle de Soeters et al. (2008), la malnutrition devrait être évaluée de façon exhaustive, c'est-à-dire comprendre minimalement les mesures suivantes: 1) composition corporelle – non seulement des mesures anthropométriques fiables, mais aussi de bioimpédance (BIA); 2) l'état inflammatoire – incluant protéine C réactive, hémoglobine, masse globulaire moyenne et son erreur type, et protéines de la phase aigüe (albumine, ferritine, etc.). Selon les moyens financiers de l'étude des mesures plus complexes, telles que l'évaluation des niveaux de cortisol ou des cytokines pourraient être considérées. Cependant, la mesure de l'inflammation dans des milieux où l'activation immune est élevée peut être de peu d'utilité en transversale, car trop prévalente. Par contre, l'évaluation longitudinale, exemple pré- et post TARVHA, pourrait nous informer du degré de contrôle des processus inflammatoires suite à l'initiation du traitement et sur son rôle dans le statut nutritionnel. Alternativement, un groupe contrôle séronégatif comparable sur le plan nutritionnel pourrait être utilisé pour départager le rôle de l'infection sur la sous-nutrition (versus malnutrition primaire). Finalement, la présence de facteurs confondants comme tuberculose, malaria, parasites ou une infection opportuniste devraient être évaluée et prises en compte; 3) mesures de la fonction immunologique, mais aussi physique, par exemple via la force de la prise. Cette mesure est de plus en plus reconnue pour l'évaluation de la force

musculaire et du pronostic clinique (Newman et al., 2006, Jakobsen et al., 2010). Dans le cas du VIH, la force de la prise a été associée à un IMC bas, la progression de la maladie et la mortalité (Jensen et al., 2013, Raso et al., 2013, Olsen et al., 2014b); 4) carences nutritionnelles – soit via un journal nutritionnel ou via le dosage sérique de déficiences micronutritionnelles spécifiques (vitamines, protéines, etc.); et 5) la sévérité de la maladie – dans le cas du VIH ceci comprend non seulement le niveau de CD4, mais minimalement la charge virale, la présence d’infections opportunistes et le stade clinique. Dans le cas de la mesure du succès thérapeutique au TARVHA, il serait aussi nécessaire d’évaluer la présence de facteurs pouvant affecter la réponse au traitement. Parmi ces facteurs, on retrouve la composition du traitement antirétroviral, la résistance au TARVHA (surtout à son initiation), la compliance au traitement, et la présence d’effets secondaires gastro-intestinaux au TARVHA. L’évaluation des patients doit aussi comprendre des mesures des variables sociodémographiques à même d’influencer le statut nutritionnel ou la réponse au traitement, telles que l’âge, le sexe, le revenu/niveau d’éducation, en plus d’une mesure de l’insécurité alimentaire. Finalement, la participation à des interventions nutritionnelles doit aussi être évaluée et prise en compte.

Deuxièmement, le choix des outils, leur utilisation et leur viabilité dans le milieu de recherche devraient être pris en compte. Cette sélection devrait se faire à la lumière des réalités locales. Par exemple, suite aux recommandations d’une nutritionniste nous n’avons pas utilisé de journal nutritionnel comme méthode d’évaluation des apports. La diète malienne comprend souvent du riz avec de la sauce de composition variable dont les composantes et la valeur nutritionnelle exacte ne peuvent être évaluées. De même, ce type d’outil de mesure nécessite un niveau minimal d’éducation et d’alphabétisation, car il comporte la prise de notes. Cependant, 75% des participants d’ATARAO n’ont pas reçu d’éducation formelle (Pirkle et al., 2011). La mesure de la bioimpédance (BIA) dans les pays du sud comporte aussi certaines problématiques, comme le niveau d’hydratation, qui pourraient affecter la validité et fiabilité des résultats (Mialich et al., 2014). En effet, les patients doivent souvent faire de longs parcours sous le soleil pour se rendre au centre de santé. La déshydratation y est donc fréquente. Les croyances culturelles locales peuvent aussi limiter la quantité et le nombre de prises de sang acceptables pour les participants et, conséquemment limiter le nombre de valeurs biologiques mesurées. Dans ATARAO, vu le haut taux d’anémie chez nos patients, une collecte importante de sang à des fins purement de recherche aurait été difficilement justifiable, tant sur le plan médical qu’éthique.

Troisièmement, le choix des techniques de mesure devrait être optimisé lorsque possible. Prenons l’exemple de l’albumine, certaines évidences indiquent que l’albumine devrait être mesurée à

partir d'échantillon frais plutôt que congelé. En effet, tel que mentionné précédemment, il semblerait que l'albumine mesurée à partir de sérum congelé générerait des associations plus faibles que lors de l'utilisation de sérum frais (Mehta et al., 2006). Le choix de la technique de mesure de l'albumine devrait se faire à la lumière des évidences disponibles, car il semblerait que certaines méthodes sous-estiment la valeur réelle (Wells et al., 1985, Zeng et al., 2003). Une recherche des meilleurs techniques cliniques et de laboratoire devrait être faite lors de la planification du protocole pour toutes les variables biologiques et biochimiques. Il en est de même pour le choix des mesures de la composition corporelle. À la lumière des résultats obtenus lors de l'étude de fiabilité, je suggère fortement d'éviter d'utiliser la mesure du pli cutané, particulièrement de manière transversale. Malgré ses inconvénients (discutés précédemment), la bioimpédance est une technique de mesure intéressante lors de grandes études populationnelles, car son utilisation est simple et requiert peu d'entraînement (Dehghan and Merchant, 2008, Mialich et al., 2014). Cependant, il faudra préalablement s'assurer que les équations qui sous-tendent cette technique sont disponibles et validées pour la population d'intérêt (Dehghan and Merchant, 2008).

Finalement, avant d'initier une étude longitudinale, il serait prudent de compléter une étude pilote afin de tester les techniques de collecte, les outils de recherche et le choix des variables dans le milieu choisi. Les données obtenues permettraient d'évaluer la fiabilité et la validité des variables retenues et de peaufiner le protocole de recherche de la cohorte. De plus, une étude pilote permettrait d'estimer *a priori* la prévalence de l'exposition, la magnitude de la taille de l'effet souhaité (ex. valeur du risque relatif) et faciliterait le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire (Szklo and Nieto, 2007).

D) Taille de l'étude

La taille de l'échantillon devrait être maximisée en prenant compte de la fréquence attendue de l'outcome, de la proportion attendue de perte au suivi et décès, des erreurs de type 1 et II souhaitées, etc. La taille de l'échantillon nécessaire pour tester des hypothèses concernant les trajectoires nutritionnelles à l'aide de mesures répétées devraient être minutieusement calculée au cours de la planification pour assurer une bonne puissance statistique.

E) Minimisation des pertes au suivi

Comme mentionné précédemment, le meilleur devis pour investiguer l'état nutritionnel en relation avec le TARVHA reste l'étude de cohorte. Cependant, ce type d'étude est à très fort risque

d'attrition en cours du suivi. Tel que démontré dans nos travaux, les décès sont fréquents dans les premiers mois de traitement, car les patients tardent à consulter. Des mesures exceptionnelles devraient être considérées pour faire face aux défis que constituent les pertes au suivi et la mortalité élevée dans ces populations. Il est nécessaire de déterminer de façon catégorique le statut vital des patients de façon à pouvoir départager la mortalité des pertes de suivi (secondaire au changement de clinique, déménagement, etc.). Dans l'éventualité où un patient serait absent à son rendez-vous de suivi, une équipe de terrain doit être disponible pour aller investiguer le devenir de celui-ci. Dans ATARAO, plusieurs participants n'avaient pas de téléphone. Ainsi, l'utilisation seule de ce moyen de communication pour faire le suivi des perdus de vue n'a pas été suffisant. C'est pourquoi, il faut documenter l'adresse exacte de tous les participants afin de pouvoir les retracer physiquement au besoin.

Peu de littérature existe concernant les meilleures méthodes de fidélisation dans les PBMR. Cependant, les données disponibles indiquent que le manque de ressources financières pour faire le voyage jusqu'au centre de santé est la principale raison évoquée par les participants pour justifier l'absence aux rendez-vous de suivi (Nissen et al., 2012). Dans ATARAO, mais pas dans l'ANRS, les patients recevaient 2000 Francs CFA pour leur frais de transport. L'argent était distribué par les enquêteurs suite à l'entrevue de suivi. Malheureusement, ceci n'a pas suffi pour limiter les pertes au suivi. Comme soulevé par Nissen et al. (2012), il se peut que le montant ne fût pas suffisant pour couvrir tous les coûts associés au déplacement. Je suggère donc qu'une évaluation sommaire des barrières potentielles à la participation aux rendez-vous de suivi soit complétée initialement à l'aide des acteurs sur le terrain. Des solutions aux barrières identifiées devraient être planifiées dans le cadre de l'élaboration du protocole.

Point 3. Mise en place de l'étude

A) La constitution de l'équipe de recherche sur le terrain

Comme nous l'avons expérimenté dans ATARAO, le choix du personnel de recherche et des collaborateurs cliniques est central au succès de l'étude. L'emphase devrait donc être mise sur la constitution d'une équipe de recherche qualifiée et motivée. Tel que discuté précédemment, l'investigation occidentale dans les PBMR peut être compliquée par une balance inégale des pouvoirs entre le groupe étranger et les partenaires locaux. À l'extrême, cette situation peut entraîner de la corruption, de l'abus de confiance, du détournement de fonds, etc. Certaines de ces situations peuvent

être évitées en impliquant activement et directement les médecins traitants plutôt que de laisser l'exécution de l'étude et la distribution des fonds dans les mains du centre de santé qui les chapeaute. Ainsi, des méthodes de fidélisation devraient être employées pour encourager les professionnels (médecins et autres) à collaborer avec l'équipe de recherche, limiter les pertes au suivi ainsi que la corruption.

Une approche simpliste serait de payer directement les médecins après chaque visite complétée et pour l'obtention des résultats cliniques qu'ils détiennent. Ceci aurait l'avantage de motiver le médecin à compléter le suivi et obtenir les informations nécessaires à l'étude ainsi qu'à les rendre disponibles. Il serait cependant injuste de pénaliser un médecin pour les patients qui ne se présentent pas à leur rendez-vous de suivi ou de prendre de leur précieux temps pour remplir des formulaires. C'est pourquoi l'emploi d'enquêteurs locaux bien formés, fiables, et à même d'obtenir la confiance des patients est crucial. Ces professionnels devraient être choisis sur la base de leurs habilités et de leur performance. De même, tous chercheurs devraient s'informer des lois du travail en vigueur dans le pays de l'étude et/ou de formuler le contrat de travail pour pouvoir renvoyer un enquêteur au besoin. Bien sûr, tout doit être mis en place pour éviter d'en arriver à ce genre de situation. Pour optimiser le rendement, les enquêteurs devraient détenir les habilités recherchées telles que la maîtrise de la langue locale, la connaissance du sujet de l'étude ainsi que la capacité à manipuler les outils, compléter les mesures, questionner un patient et remplir un questionnaire.

B) Formation du personnel de recherche.

En l'absence de personnel qualifié dans le pays, une formation exhaustive et soutenue devra être planifiée pour les enquêteurs retenus; 2) indépendamment de la formation initiale des enquêteurs, il est nécessaire d'assurer une supervision constante de la part d'un professionnel qualifié et une formation continue tout au long de l'étude; et 3) les techniques, comme la mesure du pli cutané ou la calibration des toises, devraient être vérifiées fréquemment pour assurer la constance de la fiabilité des mesures tout au long du suivi. Des primes pourraient être offertes après l'obtention des données de l'étude. Cependant, il faut rester sensible aux réalités locales d'instabilité économique qui pourraient entraîner les enquêteurs à fausser ou inventer des données pour obtenir leur salaire. Malheureusement, ces situations ont déjà été vécues dans le passé. C'est pourquoi la qualité des relations de travail entre les professionnels sur le terrain et les chercheurs occidentaux doit se faire

dans le respect, tout en adressant honnêtement les gains recherchés par les deux partis pour mieux pouvoir les adresser.

C) Surveillance de la collecte de données

Comme nous l'avons exposé à l'article 1, il est nécessaire qu'un membre de l'équipe formé en épidémiologie nutritionnelle soit constamment présent sur le terrain. Cette personne devrait être totalement disponible pour superviser les activités en cours, et ce tout au long de l'étude. En plus de contribuer à la formation continue des enquêteurs, cet individu devrait être responsable de la surveillance de la collecte des données. Ceci comprendrait les tâches suivantes: réviser quotidiennement le remplissage des questionnaires et du processus des saisies de données pour déceler les données manquantes; sur une base hebdomadaire, identifier les patients ne s'étant pas présentés à leur rendez-vous de suivi et participer aux activités de retraçage de ces patients ; organiser et conduire des études de fidélité des variables anthropométriques, assister fréquemment aux entrevues conduites par les enquêteurs pour s'assurer de leur bon déroulement, s'assurer du respect des protocoles de collecte, transport, entreposage et manipulation des échantillons biologiques. Par exemple, une erreur au cours du prélèvement peut causer l'hémolyse de l'échantillon de sang ce qui, conséquemment, le rendrait inutilisable.

Point 4. Les défis de l'archivage et de l'obtention des données

La qualité de l'archivage et la récupération des résultats de laboratoires sont un grand défi dans certains milieux. De multiples étiologies peuvent expliquer ces problèmes : 1) formation inadéquate/absente des archivistes, 2) dossiers papier, 3) conditions d'archivage sous optimaux (ex. dossiers empilés qui tombent et documents qui s'échappent), 4) manque de suivi du devenir des échantillons et des résultats de la part de l'institution, 5) absence d'une culture de l'archivage . Une solution simple pourrait être de séparer physiquement les dossiers des participants et d'assurer un suivi plus serré des résultats de laboratoire par les enquêteurs de l'étude. Cette approche et la promesse d'un suivi plus complet pourraient aussi être utilisées pour motiver les patients à participer à l'étude, par exemple. D'autres solutions possibles incluent l'utilisation de technologies simples comme un dossier électronique (Fraser et al., 2004).

Point 5. Choix des analyses statistiques

Comme discuté dans la revue systématique, il est primordial d'utiliser des méthodes statistiques adaptées au contexte de l'étude et qui sont à même de compenser partiellement pour les biais. Par exemple, contrairement à ce qu'on fait quelques auteurs la revue, les analyses utilisées devraient prendre en compte les perdus de vue/décédés. Ce sous-groupe de patients ne peut être exclu des analyses, car il contient souvent les individus les plus malnutris; individus que l'on cherche à caractériser pour mieux pouvoir agir. Ceci pourrait être fait, par exemple, en choisissant des régressions logistiques multinomiales ou des analyses de survie.

Point 6. Arrimage entre les chercheurs et homogénéisation des techniques de recherche

Finalement, pour faciliter la comparaison des données disponibles, il serait important de favoriser l'utilisation de points de coupure valides et reconnus. Une homogénéisation de la définition des variables dépendantes et indépendantes faciliterait les méta-analyses et la comparaison à travers des études.

Références

- Adane A, Desta K, Bezabih A, Gashaye A, Kassa D (2012) HIV-associated anaemia before and after initiation of antiretroviral therapy at Art Centre of Minilik II Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiopian medical journal* 50:13-21.
- Al Anazi AR (2009) Gastrointestinal opportunistic infections in human immunodeficiency virus disease. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 15:95-99.
- Alcock NW (1999) Laboratory Tests for Assessing Nutritional Status. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds): Williams & Wilkins.
- Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM (2013) The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care* 25:400-414.
- Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Salit I, Walmsley S (1998) Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 67:143-147.
- Alibhai A, Kipp W, Saunders LD, Senthilselvan A, Kaler A, Houston S, Konde-Lule J, Okech-Ojony J, Rubaale T (2010) Gender-related mortality for HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) in rural Uganda. *International journal of women's health* 2:45-52.
- Anabwani G, Navario P (2005) Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview. *Nutrition* 21:96-99.
- Anastos K, Shi Q, French AL, Levine A, Greenblatt RM, Williams C, DeHovitz J, Delapenha R, Hoover DR (2004) Total lymphocyte count, hemoglobin, and delayed-type hypersensitivity as predictors of death and AIDS illness in HIV-1-infected women receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 35:383-392.
- Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim EY, Autissier P, Wurcel A, Zaman T, Stone D, Mefford M, Morgello S, Singer EJ, Wolinsky SM, Gabuzda D (2008) Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PloS one* 3:e2516.
- Andrade CS, Jesus RP, Andrade TB, Oliveira NS, Nabity SA, Ribeiro GS (2012) Prevalence and characteristics associated with malnutrition at hospitalization among patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *PloS one* 7:e48717.
- Andrews NC (1999) Disorders of iron metabolism. *The New England journal of medicine* 341:1986-1995.
- Annison L, Dompok A, Adu-Sarkodie Y (2013) The immunological response of HIV-positive patients initiating HAART at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *Ghana medical journal* 47:164-170.
- Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, Lo Caputo S, Narciso P, Pauluzzi S, Carosi G, Nappa S, Piano P, Izzo CM, Lichtner M, Rezza G, Monforte A, Ippolito G, d'Arminio Moroni M, Wu AW, Antinori A, Ad ISG (2001) Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 28:445-449.
- Anastos K, Shi Q, French AL, Levine A, Greenblatt RM, Williams C, DeHovitz J, Delapenha R, Hoover DR (2004) Total lymphocyte count, hemoglobin, and delayed-type hypersensitivity as predictors of death and AIDS illness in HIV-1-infected women receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 35:383-392.
- Anude CJ, Eze E, Onyegbutulem HC, Charurat M, Etiebet MA, Ajayi S, Dakum P, Akinwande O, Beyrer C, Abimiku A, Blattner W (2013) Immuno-virologic outcomes and immuno-virologic discordance among adults alive and on anti-retroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC infectious diseases* 13.

- Argemi X, Dara S, You S, Mattei JF, Courpotin C, Simon B, Hansmann Y, Christmann D, Lefebvre N (2012) Impact of malnutrition and social determinants on survival of HIV-infected adults starting antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Aids* 26:1161-1166.
- Armijo-Olivo S, Stiles CR, Hagen NA, Biondo PD, Cummings GG (2012) Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *Journal of evaluation in clinical practice* 18:12-18.
- Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, Buono D, Eckholdt H, Howard AA, Schoenbaum EE (2001) Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 33:1417-1423.
- Arroyo M, Freire M, Ansotegui L, Rocandio AM (2010) Intraobserver error associated with anthropometric measurements made by dietitians. *Nutricion hospitalaria* 25:1053-1056.
- Assefa Y, Kiflie A, Tesfaye D, Mariam DH, Kloos H, Edwin W, Laga M, Van Damme W (2011) Outcomes of antiretroviral treatment program in Ethiopia: retention of patients in care is a major challenge and varies across health facilities. *BMC health services research* 11:81.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S, Group GW (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 328:1490.
- Auld AF, Ekra KA, Shiraishi RW, Tuho MZ, Kouakou JS, Mohamed F, Ettiegne-Traore V, Sabatier J, Essombo J, Adjorlolo-Johnson G, Marlink R, Ellerbrock TV (2014) Temporal Trends in Treatment Outcomes for HIV-1 and HIV-2-Infected Adults Enrolled in Cote d'Ivoire's National Antiretroviral Therapy Program. *PLoS one* 9:e98183.
- Ashton JM, Bolme P, Zerihun G (1989) Protein binding of salicylic and salicylic acid in serum from malnourished children: the influence of albumin, competitive binding and non-esterified fatty acids. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 41:474-480.
- Au JT, Kayitenkore K, Shutes E, Karita E, Peters PJ, Tichacek A, Allen SA (2006) Access to adequate nutrition is a major potential obstacle to antiretroviral adherence among HIV-infected individuals in Rwanda. *Aids* 20:2116-2118.
- Avery LB, Zarr MA, Bakshi RP, Siliciano RF, Hendrix CW (2013) Increasing extracellular protein concentration reduces intracellular antiretroviral drug concentration and antiviral effect. *AIDS research and human retroviruses* 29:1434-1442.
- Bachmann MO, Booyesen FL (2003) Health and economic impact of HIV/AIDS on South African households: a cohort study. *BMC public health* 3:14.
- Bachmann MO, Booyesen FL (2006) Economic causes and effects of AIDS in South African households. *Aids* 20:1861-1867.
- Bailey KV, Ferro-Luzzi A (1995) Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bull World Health Organ* 73:673-680.
- Bakari M, Urassa W, Pallangyo K, Swai A, Mhalu F, Biberfeld G, Sandstrom E (2004) The natural course of disease following HIV-1 infection in dar es salaam, Tanzania: a study among hotel workers relating clinical events to CD4 T-lymphocyte counts. *Scandinavian journal of infectious diseases* 36:466-473.
- Bakken GM, Cohen HH, Abele JR, Hyde AS, LaRue CA (2002) Slips, trips, missteps and their consequences. Tucson, AZ: Lawyers & Judges Publishing Company Inc. .

- Ballmer PE (2001) Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clinical nutrition* 20:271-273.
- Bangsberg DR (2006) Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 43:939-941.
- Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A (2000) Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *Aids* 14:357-366.
- Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG (2007) Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS reports* 4:65-72.
- Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A (2001) Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *Aids* 15:1181-1183.
- Barrett CB (2010) Measuring food insecurity. *Science* 327:825-828.
- Bartelink IH, Savic RM, Mwesigwa J, Achan J, Clark T, Plenty A, Charlebois E, Kamya M, Young SL, Gandhi M, Havlir D, Cohan D, Aweeka F (2013) Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir and efavirenz in food insecure HIV-infected pregnant and breastfeeding women in tororo, uganda. *Journal of clinical pharmacology*.
- Barth RE, van der Meer JT, Hoepelman AI, Schrooders PA, van de Vijver DA, Geelen SP, Tempelman HA (2008) Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 27:977-984.
- Batterham MJ (2005) Investigating heterogeneity in studies of resting energy expenditure in persons with HIV/AIDS: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 81:702-713.
- Batterham MJ, Garsia R, Greenop P (1999) Measurement of body composition in people with HIV/AIDS: a comparison of bioelectrical impedance and skinfold anthropometry with dual-energy x-ray absorptiometry. *Journal of the American Dietetic Association* 99:1109-1111.
- Baum MK, Shor-Posner G, Zhang G, Lai H, Quesada JA, Campa A, Jose-Burbano M, Fletcher MA, Sauberlich H, Page JB (1997) HIV-1 infection in women is associated with severe nutritional deficiencies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 16:272-278.
- Bekker LG, Egger M, Wood R (2007) Early antiretroviral therapy mortality in resource-limited settings: what can we do about it? *Current opinion in HIV and AIDS* 2:346-351.
- Bell S (2008) *La recherche scientifique et le développement en Afrique*. Paris: Karthala.
- Belperio PS, Rhew DC (2004) Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *American Journal of Medicine* 116 Suppl 7A:27S-43S.
- Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z (1995) Immune activation is a dominant factor in the pathogenesis of African AIDS. *Immunology today* 16:187-191.
- Berhe N, Tegabu D, Alemayehu M (2013) Effect of nutritional factors on adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected adults: a case control study in Northern Ethiopia. *BMC infectious diseases* 13:233.
- Bland RM (2010) Body mass index, immune recovery and survival: an important but understudied relationship. *Aids* 24:2125-2126.
- Bocedi A, Notaril S, Narciso P, Bolli A, Fasano M, Ascenzi P (2004) Binding of anti-HIV drugs to human serum albumin. *IUBMB Life* 56:609-614.
- Boffito M, Back DJ, Blaschke TF, Rowland M, Bertz RJ, Gerber JG, Miller V (2003) Protein binding in antiretroviral therapies. *AIDS research and human retroviruses* 19:825-835.

- Bosch RJ, Bennett K, Collier AC, Zackin R, Benson CA (2007) Pretreatment factors associated with 3-year (144-week) virologic and immunologic responses to potent antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 44:268-277.
- Boufassa F, Goujard C, Viard JP, Carlier R, Lefebvre B, Yeni P, Bouchaud O, Capeau J, Meyer L, Vigouroux C (2012) Immune deficiency could be an early risk factor for altered insulin sensitivity in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: The ANRS COPANA cohort. *Antiviral therapy* 17:91-100.
- Boyd MA, Cooper DA (2007) Second-line combination antiretroviral therapy in resource-limited settings: facing the challenges through clinical research. *Aids* 21 Suppl 4:S55-63.
- Braitstein P, Boulle A, Nash D, Brinkhof MW, Dabis F, Laurent C, Schechter M, Tuboi SH, Sprinz E, Miotti P, Hosseinipour M, May M, Egger M, Bangsberg DR, Low N (2008) Gender and the use of antiretroviral treatment in resource-constrained settings: findings from a multicenter collaboration. *Journal of women's health* 17:47-55.
- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, Wood R, Laurent C, Sprinz E, Seyler C, Bangsberg DR, Balestre E, Sterne JA, May M, Egger M, Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries C, groups ARTCC (2006) Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 367:817-824.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC (2006) Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature medicine* 12:1365-1371.
- Brennan AT, Maskew M, Sanne I, Fox MP (2013) The interplay between CD4 cell count, viral load suppression and duration of antiretroviral therapy on mortality in a resource-limited setting. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 18:619-631.
- Brestoff JR, Artis D (2013) Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nature immunology* 14:676-684.
- Brown S, Friedland GH, Bodasing U (2004) Assessment of adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected South African adults. In: *The XV International AIDS Conference Bangkok, Thailand*.
- Burden ST, Stoppard E, Shaffer J, Makin A, Todd C (2005) Can we use mid upper arm anthropometry to detect malnutrition in medical inpatients? A validation study. *J Hum Nutr Diet* 18:287-294.
- Byakwaga H, Petoumenos K, Ananworanich J, Zhang F, Boyd MA, Sirisanthana T, Li PC, Lee C, Mean CV, Saphonn V, Omar SF, Pujari S, Phanuphak P, Lim PL, Kumarasamy N, Chen YM, Merati TP, Sungkanuparph S, Ditangco R, Oka S, Tau G, Zhou J, Law MG, Emery S (2013) Predictors of clinical progression in HIV-1-infected adults initiating combination antiretroviral therapy with advanced disease in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV observational database. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care* 12:270-277.
- Cahn P, Ruxrungtham K, Gazzard B, Diaz RS, Gori A, Kotler DP, Vriesema A, Georgiou NA, Garssen J, Clerici M, Lange JM, Blinded Nutritional Study for I, Tolerance Evaluation Study T (2013) The immunomodulatory nutritional intervention NR100157 reduced CD4+ T-cell decline and immune activation: a 1-year multicenter randomized controlled double-blind trial in HIV-infected persons not receiving antiretroviral therapy (The BITE Study). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 57:139-146.
- Calder PC (2013) Feeding the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society* 72:299-309.
- Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, Holgate ST, Jonsson LS, Latulippe ME, Marcos A, Moreines J, M'Rini C, Muller M, Pawelec G, van Neerven RJ, Watzl B,

- Zhao J (2013) A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *The British journal of nutrition* 109 Suppl 1:S1-34.
- Calmy A, Ford N, Hirschel B, Reynolds SJ, Lynen L, Goemaere E, Garcia de la Vega F, Perrin L, Rodriguez W (2007) HIV viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44:128-134.
- Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L, Medecins Sans F (2006) Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *Aids* 20:1163-1169.
- Cameron N (1986) The methods of auxological anthropometry. In: *Human growth, a comprehensive treatise: Vol 3 Methodology ecological, genetic and nutritional effects on growth* (Falkner, F. and Tanner, V. M., eds), pp 3-46 New York: Plenum Press.
- Cameron N (1991) Measurement Issues Related to the Anthropometric Assessment of Nutritional Status. In: *Anthropometric Assessment of Nutritional Status* (Himes, J. H., ed) New York, NY: Wiley-Liss, Inc.
- Campa A, Yang Z, Lai S, Xue L, Phillips JC, Sales S, Page JB, Baum MK (2005) HIV-related wasting in HIV-infected drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 41:1179-1185.
- Campbell K (2004) Pathophysiology of anaemia. *Nursing times* 100:40-43.
- Cantor AB (1996) Power calculation for the log rank test using historical data. *Controlled clinical trials* 17:111-116.
- Cantrell RA, Sinkala M, Megazinni K, Lawson-Marriott S, Washington S, Chi BH, Tambatamba-Chapula B, Levy J, Stringer EM, Mulenga L, Stringer JS (2008) A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 49:190-195.
- Carbonnel F, Maslo C, Beaugerie L, Carrat F, Wirbel E, Aussel C, Gobert JG, Girard PM, Gendre JP, Cosnes J, Rozenbaum W (1998) Effect of indinavir on HIV-related wasting. *Aids* 12:1777-1784.
- Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA (1996) Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA. JAMA : the journal of the American Medical Association* 276:146-154.
- Carr A, Cooper DA (2000) Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 356:1423-1430.
- Castetbon K, Anglaret X, Toure S, Chene G, Ouassa T, Attia A, N'Dri-Yoman T, Malvy D, Salamon R, Dabis F (2001) Prognostic value of cross-sectional anthropometric indices on short-term risk of mortality in human immunodeficiency virus-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *American journal of epidemiology* 154:75-84.
- Castetbon K, Kadio A, Bondurand A, Boka Yao A, Barouan C, Coulibaly Y, Anglaret X, Msellati P, Malvy D, Dabis F (1997) Nutritional status and dietary intakes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected outpatients in Abidjan, Cote D'Ivoire, 1995. *European journal of clinical nutrition* 51:81-86.
- Castleman T, Seumo-Fosso E, Cogill B (2004) Food and Nutrition Implications of Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings. *Food and Nutritional Technical Assistance. Technical Note No. 7.*
- Castro A (2005) Adherence to antiretroviral therapy: merging the clinical and social course of AIDS. *PLoS medicine* 2:e338.

- CDC (1998) Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection. In: MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control, vol. 47, pp 1-41.
- Cello JP, Day LW (2009) Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology* 136:1952-1965.
- Cellule de Planification et de Statistique MdISdM, l'Informatique DNdISed, Macro O (2002) Enquête démographique et de santé au Mali 2001.
- Centers for Disease C (1987) Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 36 Suppl 1:1S-15S.
- Chaiwarith R, Wachirakaphan C, Kotarathitum W, Preparatanaphan J, Sirisanthana T, Supparatpinyo K (2007) Sensitivity and specificity of using CD4+ measurement and clinical evaluation to determine antiretroviral treatment failure in Thailand. *Int J Infect Dis* 11:413-416.
- Chang E, Sekhar R, Patel S, Balasubramanyam A (2007) Dysregulated energy expenditure in HIV-infected patients: a mechanistic review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44:1509-1517.
- Chauhan NK, Vajpayee M, Singh A (2011) Usefulness of hemoglobin and albumin as prognostic markers for highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *Indian journal of medical sciences* 65:286-296.
- Chi BH, Cantrell RA, Zulu I, Mulenga LB, Levy JW, Tambatamba BC, Reid S, Mwangi A, Mwinga A, Bulterys M, Saag MS, Stringer JS (2009) Adherence to first-line antiretroviral therapy affects non-virologic outcomes among patients on treatment for more than 12 months in Lusaka, Zambia. *International journal of epidemiology* 38:746-756.
- Chiang HH, Hung CC, Lee CM, Chen HY, Chen MY, Sheng WH, Hsieh SM, Sun HY, Ho CC, Yu CJ (2011) Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Critical care* 15:R202.
- Chintu C, Dupont HL, Kaile T, Mahmoud M, Marani S, Baboo KS, Mwansa W, Sakala-Kazembe F, Sunkutu R, Zumla A (1998) Human immunodeficiency virus-associated diarrhea and wasting in Zambia: selected risk factors and clinical associations. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 59:38-41.
- CN&D (2001) Évaluation de l'état nutritionnel. *Cahiers de nutrition et de diététique* 36:2S111-116.
- Cochrane Effective Practice and Organisation of Practice (EPOC) EPOC Risk of Bias Tool. The Cochrane Library.
- Cochrane Information Management System (IMS) (2011) Review Manager (RevMan) Version 5.1. Copenhagen: The Cochrane Collaboration.
- Coetzee B, Kagee A, Vermeulen N (2011) Structural barriers to adherence to antiretroviral therapy in a resource-constrained setting: the perspectives of health care providers. *AIDS care* 23:146-151.
- Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, Maartens G, Louis F, Labatala V, Reuter H, Ntwana N, Goemaere E (2004) Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *Aids* 18:887-895.
- Colebunders R, Ronald A, Katabira E, Sande M (2005) Rolling out antiretrovirals in Africa: there are still challenges ahead. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 41:386-389.
- Collazos J, Asensi V, Carton JA (2007) Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *Aids* 21:835-843.

- Corbeau P, Reynes J (2011) Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood* 117:5582-5590.
- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C (2003) The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine* 163:1009-1021.
- Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, Lessells R, Maskew M, Prozesky H, Wood R, Johnson LF, Egger M, Boule A, Myer L, International Epidemiologic Databases to Evaluate ASAC (2012) Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort study. *PLoS medicine* 9:e1001304.
- Corware K, Yardley V, Mack C, Schuster S, Al-Hassi H, Herath S, Bergin P, Modolell M, Munder M, Muller I, Kropf P (2014) Protein energy malnutrition increases arginase activity in monocytes and macrophages. *Nutrition & metabolism* 11:51.
- Coutinho A, Mermin J, Ekwaru J (2008) Utility of routine viral load, CD4 count, and clinical monitoring among HIV infected adults in Uganda: a randomized trial [abstract 125]. In: 15th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, p 117 Alexandria, VA.
- Covinsky KE, Covinsky MH, Palmer RM, Sehgal AR (2002) Serum albumin concentration and clinical assessments of nutritional status in hospitalized older people: different sides of different coins? *Journal of the American Geriatrics Society* 50:631-637.
- Crum-Cianflone NF (2010) HIV and the Gastrointestinal Tract. *Infectious diseases in clinical practice* 18:283-285.
- Cunningham-Rundles S, Ahrne S, Johann-Liang R, Abuav R, Dunn-Navarra AM, Grasse C, Bengmark S, Cervia JS (2011) Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients* 3:1042-1070.
- Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A (2005) Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *The Journal of allergy and clinical immunology* 115:1119-1128; quiz 1129.
- Cutts FT, Enwere G, Zaman SM, Yallop FG (2006) Operational challenges in large clinical trials: examples and lessons learned from the gambia pneumococcal vaccine trial. *PLoS Clin Trials* 1:e16.
- Cyrino E, Hideki Okano A, Glaner MF, Romanzini M, Gobbo LA, Makoski A, Bruna N, Cordeiro de Melo J, Tassi GN (2003) Impact of the use of different skinfold calipers for the analysis of the body composition. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 9:150-153.
- d'Almeida C, Essi MJ, Camara M, Coriat B (2011) Access to second-line antiretroviral therapeutic regimens in low-resource settings: experiences from Cameroon. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 57 Suppl 1:S55-58.
- Danquah I, Dietz E, Zanger P, Reither K, Ziniel P, Bienzle U, Mockenhaupt FP (2009) Reduced efficacy of intermittent preventive treatment of malaria in malnourished children. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53:1753-1759.
- Dao CN, Peters PJ, Kiarie JN, Zulu I, Muiruri P, Ong'ech J, Mutsotso W, Potter D, Njobvu L, Stringer JS, Borkowf CB, Bolu O, Weidle PJ (2011) Hyponatremia, hypochloremia, and hypoalbuminemia predict an increased risk of mortality during the first year of antiretroviral therapy among HIV-infected Zambian and Kenyan women. *AIDS research and human retroviruses* 27:1149-1155.
- de Pee S, Semba RD (2010) Role of nutrition in HIV infection: review of evidence for more effective programming in resource-limited settings. *Food and nutrition bulletin* 31:S313-344.
- De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandao RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GM, Amorelli-Chacel ME, Covas DT, Machado AA (2011) Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis* 15:e808-811.

- de Waal A, Whiteside A (2003) New variant famine: AIDS and food crisis in southern Africa. *Lancet* 362:1234-1237.
- Deeks JJ (2002) Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Statistics in medicine* 21:1575-1600.
- Dehghan M, Merchant AT (2008) Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutrition journal* 7:26.
- Denué BA, Gashau W, Bello HS, Kida IM, Bakki B, Ajayi B (2013) Relation between some haematological abnormalities, degree of immunosuppression and viral load in treatment-naive HIV-infected patients. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 19:362-368.
- DerSimonian R, Kacker R (2007) Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemporary clinical trials* 28:105-114.
- Diero LO, Shaffer D, Kimaiyo S, Siika AM, Rotich JK, Smith FE, Mamlin JJ, Einterz RM, Justice AC, Carter EJ, Tierney WM (2006) Characteristics of HIV infected patients cared for at "academic model for the prevention and treatment of HIV/AIDS" clinics in western Kenya. *East African medical journal* 83:424-433.
- Djomand G, Roels T, Ellerbrock T, Hanson D, Diomande F, Monga B, Maurice C, Nkengasong J, Konan-Koko R, Kadio A, Wiktor S, Lackritz E, Saba J, Chorba T (2003) Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Aids* 17 Suppl 3:S5-15.
- Don BR, Kaysen G (2004) Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in dialysis* 17:432-437.
- Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW (2007) Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr* 85:333-345.
- Druyts E, Dybul M, Kanters S, Nachega J, Birungi J, Ford N, Thorlund K, Negin J, Lester R, Yaya S, Mills EJ (2013) Male sex and the risk of mortality among individuals enrolled in antiretroviral therapy programs in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Aids* 27:417-425.
- Duda SN, Shepherd BE, Gadd CS, Masys DR, McGowan CC (2012) Measuring the quality of observational study data in an international HIV research network. *PLoS one* 7:e33908.
- Duggal S, Chugh TD, Duggal AK (2012) HIV and malnutrition: effects on immune system. *Clinical & developmental immunology* 2012:784740.
- Duggan C, Gannon J, Walker WA (2002) Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 75:789-808.
- Dunkle KL, Jewkes RK, Brown HC, Gray GE, McIntyre JA, Harlow SD (2004) Transactional sex among women in Soweto, South Africa: prevalence, risk factors and association with HIV infection. *Social science & medicine* 59:1581-1592.
- Duong M, Buisson M, Peytavin G, Kohli E, Piroth L, Martha B, Grappin M, Chavanet P, Portier H (2005) Low trough plasma concentrations of nevirapine associated with virologic rebounds in HIV-infected patients who switched from protease inhibitors. *The Annals of pharmacotherapy* 39:603-609.
- Duong T, Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Kantipong P, Buranabanasatean S, Leenasirimakul P, Ariyadej S, Tansuphasawasdikul S, Thongpaen S, Lallemand M, Program for HIVP, Treatment Study G (2012) Laboratory and clinical predictors of disease progression following initiation of combination therapy in HIV-infected adults in Thailand. *PLoS one* 7:e43375.
- Dupont WD, Plummer WD, Jr. (1998) Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Controlled clinical trials* 19:589-601.

- Dusingize JC, Hoover DR, Shi Q, Mutimura E, Kiefer E, Cohen M, Anastos K (2012) Association of serum albumin with markers of nutritional status among HIV-infected and uninfected Rwandan women. *PloS one* 7:e35079.
- Duvignac J, Anglaret X, Kpozehouen A, Inwoley A, Seyler C, Toure S, Gourvellec G, Messou E, Gabillard D, Thiebaut R (2008) CD4+ T-lymphocytes natural decrease in HAART-naive HIV-infected adults in Abidjan. *HIV clinical trials* 9:26-35.
- Dworkin BM (1994) Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Chem Biol Interact* 91:181-186.
- Dwyer JT (1991) Concept of nutritional status and its measurement. In: *Anthropometric Assessment of Nutritional Status* (Himes, J. H., ed), pp 5-28 New York: Wiley-Liss.
- Earthman CP (2004) Evaluation of nutrition assessment parameters in the presence of human immunodeficiency virus infection. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 19:330-339.
- Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA, Collaboration ARTC (2002) Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 360:119-129.
- Ehrenpreis ED, Ganger DR, Kochvar GT, Patterson BK, Craig RM (1992) D-xylose malabsorption: characteristic finding in patients with the AIDS wasting syndrome and chronic diarrhea. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 5:1047-1050.
- Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C, Minga A, Messou E, Sow PS, Lewden C, Traore HA, Bissagnene E, Dabis F (2010) Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 15 Suppl 1:34-42.
- Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C (2004) What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *The Journal of infectious diseases* 189:930-937.
- Erhabor O, Ejele OA, Nwauche CA, Buseri FI (2005) Some haematological parameters in human immunodeficiency virus (HIV) infected Africans: the Nigerian perspective. *Nigerian journal of medicine : journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria* 14:33-38.
- Esposito FM, Coutoudis A, Visser J, Kindra G (2008) Changes in body composition and other anthropometric measures of female subjects on highly active antiretroviral therapy (haart): A pilot study in Kwazulu-Natal, South Africa. *The southern African journal of HIV medicine* 36-42.
- Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, Gueye NF, Gueye PM, Laniece I, Dieng AB, Diouf A, Laurent C, Mboup S, Sow PS, Delaporte E (2006) Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *Aids* 20:1181-1189.
- Evans D, Maskew M, Sanne I (2012) Increased risk of mortality and loss to follow-up among HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis and malnutrition before antiretroviral therapy initiation: a retrospective analysis from a large urban cohort in Johannesburg, South Africa. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 113:362-372.
- Etzel JV, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. (1992) Variation in the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in patients with pleural effusions and hypoalbuminemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 36:679-681.
- Evans D, McNamara L, Maskew M, Selibas K, van Amsterdam D, Baines N, Webster T, Sanne I (2013) Impact of nutritional supplementation on immune response, body mass index and

- bioelectrical impedance in HIV-positive patients starting antiretroviral therapy. *Nutrition journal* 12:111.
- Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C (2001) Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15:2565-2571.
- Faintuch J, Soeters PB, Osmo HG (2006) Nutritional and metabolic abnormalities in pre-AIDS HIV infection. *Nutrition* 22:683-690.
- Fairall LR, Bachmann MO, Louwagie GM, van Vuuren C, Chikobvu P, Steyn D, Staniland GH, Timmerman V, Msimanga M, Seebregts CJ, Boule A, Nhiwatiwa R, Bateman ED, Zwarenstein MF, Chapman RD (2008) Effectiveness of antiretroviral treatment in a South African program: a cohort study. *Archives of internal medicine* 168:86-93.
- FAO (2010a) Profil nutritionnel du Mali.
- FAO (2010b) Profil nutritionnel du Sénégal.
- FAO (2010c) The state of food insecurity in the world: Addressing food insecurity in protracted crises. Rome: Food and Agriculture Organization.
- Feldman JG, Burns DN, Gange SJ, Bacchetti P, Cohen M, Anastos K, Nowicki M, Delapena R, Miotti P (2000) Serum albumin as a predictor of survival in HIV-infected women in the Women's Interagency HIV study. *Aids* 14:863-870.
- Feldman JG, Gange SJ, Bacchetti P, Cohen M, Young M, Squires KE, Williams C, Goldwasser P, Anastos K (2003) Serum albumin is a powerful predictor of survival among HIV-1-infected women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 33:66-73.
- Ferrando SJ, Rabkin JG, Lin SH, McElhiney M (2005) Increase in body cell mass and decrease in wasting are associated with increasing potency of antiretroviral therapy for HIV infection. *Aids Patient Care and Stds* 19:216-223.
- Ferraris RP, Carey HV (2000) Intestinal transport during fasting and malnutrition. *Annual review of nutrition* 20:195-219.
- Ferro-Luzzi A, James WP (1996) Adult malnutrition: simple assessment techniques for use in emergencies. *The British journal of nutrition* 75:3-10.
- Ferro-Luzzi A, Sette S, Franklin M, James WP (1992) A simplified approach of assessing adult chronic energy deficiency. *European journal of clinical nutrition* 46:173-186.
- Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, Flanigan T, Gangakhedkar R, Kumwenda J, La Rosa A, Kumarasamy N, De Gruttola V, Hakim JG, Campbell TB (2010) Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 14:e1088-1092.
- Fletcher CV (2009) Antiretroviral drug-drug interaction considerations for HIV-infected children. *The Pediatric infectious disease journal* 28:429-430.
- Fletcher CV, Kawle SP, Kakuda TN, Anderson PL, Weller D, Bushman LR, Brundage RC, Rimmel RP (2000) Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons. *Aids* 14:2137-2144.
- Forbes GB (1999) Body Composition: Influence of Nutrition, Physical Activity, Growth and Aging. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds): Williams & Wilkins.
- Ford N, Wilson D, Costa Chaves G, Lotrowska M, Kijtiwatchakul K (2007) Sustaining access to antiretroviral therapy in the less-developed world: lessons from Brazil and Thailand. *Aids* 21 Suppl 4:S21-29.
- Forrester JE, Spiegelman D, Woods M, Knox TA, Fauntleroy JM, Gorbach SL (2001) Weight and body composition in a cohort of HIV-positive men and women. *Public health nutrition* 4:743-747.

- Fraser HS, Jazayeri D, Nevil P, Karacaoglu Y, Farmer PE, Lyon E, Fawzi MK, Leandre F, Choi SS, Mukherjee JS (2004) An information system and medical record to support HIV treatment in rural Haiti. *Bmj* 329:1142-1146.
- Frega R, Duffy F, Rawat R, Grede N (2010) Food insecurity in the context of HIV/AIDS: a framework for a new era of programming. *Food and nutrition bulletin* 31:S292-312.
- Friis H, Michaelsen KF (1998) Micronutrients and HIV infection: a review. *European journal of clinical nutrition* 52:157-163.
- Frisancho AR (1990) Anthropometric standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press.
- Fuller NJ, Jebb SA, Goldberg GR, Pullicino E, Adams C, Cole TJ, Elia M (1991) Inter-observer variability in the measurement of body composition. *European journal of clinical nutrition* 45:43-49.
- Galhardo MC, de Carvalho MG, Georg I, Perez M, Morgado MG, de Azevedo LM, Sampaio EP, Sarno EN (2001) Nutritional status impairments in HIV-infected patients are associated with increased TNF-alpha and IL-6 serum levels but not with viral load. *Infection* 29:257-261.
- Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB (1996) How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *American journal of epidemiology* 143:228-239.
- Gallagher-Allred CR, Voss AC, Finn SC, McCamish MA (1996) Malnutrition and clinical outcomes: the case for medical nutrition therapy. *Journal of the American Dietetic Association* 96:361-366, 369; quiz 367-368.
- Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, Quinn TC, Veronese F, Greenblatt RM (2002) Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 35:313-322.
- Gandhi RT, Spritzler J, Chan E, Asmuth DM, Rodriguez B, Merigan TC, Hirsch MS, Shafer RW, Robbins GK, Pollard RB (2006) Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 42:426-434.
- Gange SJ, Lau B, Phair J, Riddler SA, Detels R, Margolick JB (2003) Rapid declines in total lymphocyte count and hemoglobin in HIV infection begin at CD4 lymphocyte counts that justify antiretroviral therapy. *Aids* 17:119-121.
- Garcia-Lorda P, Serrano P, Jimenez-Exposito MJ, Fraile J, Bullo M, Alonso C, Bonada A, Viciano P, Luna PP, Salas-Salvado J (2000) Cytokine-driven inflammatory response is associated with the hypermetabolism of AIDS patients with opportunistic infections. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 24:317-322.
- Gatta A, Verardo A, Bolognesi M (2012) Hypoalbuminemia. *Internal and emergency medicine* 7 Suppl 3:S193-199.
- Geeta A, Jamaiyah H, Safiza MN, Khor GL, Kee CC, Ahmad AZ, Suzana S, Rahmah R, Faudzi A (2009) Reliability, technical error of measurements and validity of instruments for nutritional status assessment of adults in Malaysia. *Singapore medical journal* 50:1013-1018.
- Geng EH, Bwana MB, Kabakyenga J, Muyindike W, Emenyonu NI, Musunguzi N, Mugenyi P, Martin JN, Bangsberg DR (2010) Diminishing availability of publicly funded slots for antiretroviral initiation among HIV-infected ART-eligible patients in Uganda. *PloS one* 5:e14098.
- Gewa CA, Oguttu M, Yandell NS (2012) Maternal nutrition in rural Kenya: health and socio-demographic determinants and its association with child nutrition. *Maternal & child nutrition* 8:275-286.
- Gibellini D, Clo A, Morini S, Miserocchi A, Ponti C, Re MC (2013) Effects of human immunodeficiency virus on the erythrocyte and megakaryocyte lineages. *World journal of virology* 2:91-101.

- Gibson RS (1990) Principles in Nutritional Assessment Oxford: Oxford University Press.
- Gibson RS (2005) Principles of Nutritional Assessment. New York, NY: Oxford University Press.
- Giganti MJ, Limbada M, Mwangi A, Moyo C, Mulenga LB, Guffey MB, Mulenga PL, Bolton-Moore C, Stringer JS, Chi BH (2012) Six-month hemoglobin concentration and its association with subsequent mortality among adults on antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 61:120-123.
- Gil del Valle L, Gravier Hernández R, Pérez Ávilam J (2013) Oxidative Stress Associated to Disease Progression and Toxicity during Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Virology & Microbiology* 2013.
- Gillespie Se (2006) *AIDS, Poverty, and Hunger, Challenges and Responses*. Highlights of the International Conference on HIV/AIDS and Food and Nutrition Security, South Africa, April 14-16, 2005. Washington, D.C.: International Food Policy Research Institute.
- Gonzalez de Requena D, Bonora S, Garazzino S, Sciandra M, D'Avolio A, Raiteri R, Marrone R, Boffito M, De Rosa FG, Sinicco A, Di Perri G (2005) Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 49:3966-3969.
- Gorbach SL, Knox TA, Roubenoff R (1993) Interactions between nutrition and infection with human immunodeficiency virus. *Nutrition reviews* 51:226-234.
- Goudge J, Ngoma B (2011) Exploring antiretroviral treatment adherence in an urban setting in South Africa. *Journal of public health policy* 32 Suppl 1:S52-64.
- Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Lepout C, Kazatchkine MD, Costagliola D, Weiss L (2000) Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy.[see comment]. *Annals of internal medicine* 133:401-410.
- Graham SM, Baeten JM, Richardson BA, Wener MH, Lavreys L, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Overbaugh J, McClelland RS (2007) A decrease in albumin in early HIV type 1 infection predicts subsequent disease progression. *AIDS research and human retroviruses* 23:1197-1200.
- Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller BM, Askari H, Wang E, Hubbard J, Anderson EJ, Basgoz N, Heller HM, Klibanski A (1997) Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1332-1337.
- Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Wang E, Hubbard J, Schoenfeld D, Anderson E, Basgoz N, Klibanski A (1998) Determinants of increased energy expenditure in HIV-infected women. *Am J Clin Nutr* 68:720-725.
- Grinspoon S, Mulligan K (2003) Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 36:S69-78.
- Grinsztejn B, Smeaton L, Barnett R, Klingman K, Hakim J, Flanigan T, Kumarasamy N, Campbell T, Currier J, ACTG Pstot (2011) Sex-associated differences in pre-antiretroviral therapy plasma HIV-1 RNA in diverse areas of the world vary by CD4(+) T-cell count. *Antiviral therapy* 16:1057-1062.
- Grobler L, Siegfried N, Visser ME, Mahlungulu SS, Volmink J (2013) Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *The Cochrane database of systematic reviews* 2:CD004536.
- Groenwold RH, Rovers MM (2010) The Catch-22 of appraisals on the quality of observational studies. *Journal of clinical epidemiology* 63:1059-1060.

- Groh K, Audet CM, Baptista A, Sidat M, Vergara A, Vermund SH, Moon TD (2011) Barriers to antiretroviral therapy adherence in rural Mozambique. *BMC public health* 11:650.
- Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR (1992) Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 55:455-460.
- Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ (2005) Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B* 6:1045-1056.
- Guaraldi G, Chiara G, Zona S, Bagni B (2012) Anthropometry in the Assessment of HIV-Related Lipodystrophy. In: *Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease* (Preedy, V. R., ed): Springer Science.
- Guengerich FP (1995) Influence of nutrients and other dietary materials on cytochrome P-450 enzymes. *Am J Clin Nutr* 61:651S-658S.
- Gupta A, Nadkarni G, Yang WT, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP, Hosseinipour M, Gummadi N (2011a) Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 6:e28691.
- Gupta RK, Hill A, Sawyer AW, Cozzi-Lepri A, von Wyl V, Yerly S, Lima VD, Gunthard HF, Gilks C, Pillay D (2009) Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 9:409-417.
- Gupta RK, Jordan MR, Sultan BJ, Hill A, Davis DH, Gregson J, Sawyer AW, Hamers RL, Ndembu N, Pillay D, Bertagnolio S (2012) Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet* 380:1250-1258.
- Gupta V, Biswas A, Sharma SK (2011b) Metabolic and body composition changes after six months of highly active antiretroviral therapy in northern Indian patients. *International journal of STD & AIDS* 22:46-49.
- Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, Hernandez-Quero J, Aleman R, Vidal F, Salavert M, Blanco JR, Leal M, Dronda F, Perez Hoyos S, del Amo J, Co RM (2008) Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Current HIV research* 6:100-107.
- Hadgu TH, Worku W, Tetemke D, Berhe H (2013) Undernutrition among HIV positive women in Humera hospital, Tigray, Ethiopia, 2013: antiretroviral therapy alone is not enough, cross sectional study. *BMC public health* 13:943.
- Haassman JM, Vestergaard LS, Sembuche S, Erikstrup C, Mmbando B, Mtullu S, Lemnge MM, Gerstoft J, Ullum H (2009) Plasma cytokine levels in Tanzanian HIV-1-infected adults and the effect of antiretroviral treatment. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 52:493-497.
- Hall G, Chowdhury S, Bloem M (1993) Use of mid-upper-arm circumference Z scores in nutritional assessment. *Lancet* 341:1481.
- Hammond G (1989) Human immunodeficiency virus type 2. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 140:121-122.
- Hardon AP, Akurut D, Comoro C, Ekezie C, Irunde HF, Gerrits T, Kglatwane J, Kinsman J, Kwasa R, Maridadi J, Moroka TM, Moyo S, Nakiyemba A, Nsimba S, Ogenyi R, Oyabba T, Temu F, Laing R (2007) Hunger, waiting time and transport costs: time to confront challenges to ART adherence in Africa. *AIDS care* 19:658-665.
- Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, Kaluwa O, Salaniponi FM (2001) Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 358:410-414.

- Harris RJ, Sterne JA, Abgrall S, Dabis F, Reiss P, Saag M, Phillips AN, Chene G, Gill JM, Justice AC, Rockstroh J, Sabin CA, Mocroft A, Bucher HC, Hogg RS, Monforte AD, May M, Egger M, Antiretroviral Therapy Cohort C (2008) Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. *Antiviral therapy* 13:959-967.
- Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM (2012) ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 487:477-481.
- Hass JD, Flegal KM (1981) Anthropometric measurements. In: *Nutrition and cancer: Etiology and treatment* (Newell, G. R. and Ellison, N. M., eds) New York: Rowan Press.
- Hawkins C, Chalamilla G, Okuma J, Spiegelman D, Hertzmark E, Aris E, Ewald T, Mugusi F, Mtasiwa D, Fawzi W (2011) Sex differences in antiretroviral treatment outcomes among HIV-infected adults in an urban Tanzanian setting. *Aids* 25:1189-1197.
- Headey D, Ecker O (2012) *Improving the Measurement of Food Security*. International Food Policy Research Institute (IFPRI).
- Heimbürger D (2006) Adulthood. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds), pp 830-842 Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Heimbürger DC, Koethe JR, Nyirenda C, Bosire C, Chiasera JM, Blevins M, Munoz AJ, Shepherd BE, Potter D, Zulu I, Chisembele-Taylor A, Chi BH, Stringer JS, Kabagambe EK (2010) Serum phosphate predicts early mortality in adults starting antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia: a prospective cohort study. *PLoS one* 5:e10687.
- Hellerstein MK (1999) The changing face of AIDS: translators needed. *Am J Clin Nutr* 70:787-788.
- Hemanth Kumar AK, Ramachandran G, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Anitha S, Subramanyam S, Kumaraswami V, Swaminathan S (2009) Pharmacokinetics of lamivudine & stavudine in generic fixed-dose combinations in HIV-1 infected adults in India. *The Indian journal of medical research* 130:451-457.
- Hess FI, Nukuro E, Judson L, Rodgers J, Nothdurft HD, Rieckmann KH (1997) Anti-malarial drug resistance, malnutrition and socio-economic status. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2:721-728.
- Heymsfield S, Williams P (1994) *Nutritional Assessment by Clinical and Biochemical Methods*. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Febiger, L., ed) Philadelphia.
- Heymsfield SB, Baumgartner RN (2006) Body composition and anthropometry. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds), pp 751-770 Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- Heymsfield SB, Tighe A, Wang Z (1992) *Nutritional Assessment by Anthropometric and Biochemical Methods*. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds) Philadelphia: Lea and Febiger.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods G, Cochrane Statistical Methods G (2011a) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 343:d5928.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods G, Cochrane Statistical Methods G (2011b) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Bmj* 343:d5928.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 327:557-560.

- Higgins JPT, Green S (editors) (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. (Collaboration, T. C., ed).
- Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M (2004) Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38:1159-1166.
- Hoffer JL (1999) Metabolic Consequences of Starvation. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds), pp 631-644: Williams & Wilkins.
- Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS (2001) Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 286:2568-2577.
- Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS (1999) Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 160:659-665.
- Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S, Hokuriku Liver Study G (2011) Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 141:128-140, 140 e121-122.
- Hosegood V, Preston-Whyte E, Busza J, Moitse S, Timaeus IM (2007) Revealing the full extent of households' experiences of HIV and AIDS in rural South Africa. *Social science & medicine* 65:1249-1259.
- Hsieh FY (1989) Sample size tables for logistic regression. *Statistics in medicine* 8:795-802.
- Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD (1998) A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Statistics in medicine* 17:1623-1634.
- Hughes S, Kelly P (2006) Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. *Parasite immunology* 28:577-588.
- Hughes SG (1998) Prescribing for the elderly patient: why do we need to exercise caution? *British journal of clinical pharmacology* 46:531-533.
- Hughes SM, Amadi B, Mwiya M, Nkamba H, Mulundu G, Tomkins A, Goldblatt D (2009) CD4 counts decline despite nutritional recovery in HIV-infected Zambian children with severe malnutrition. *Pediatrics* 123:e347-351.
- Hurley E, Coutsooudis A, Giddy J, Knight SE, Loots E, Esterhuizen TM (2011) Weight evolution and perceptions of adults living with HIV following initiation of antiretroviral therapy in a South African urban setting. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 101:645-650.
- Ipp H, Zemlin AE, Erasmus RT, Glashoff RH (2014) Role of inflammation in HIV-1 disease progression and prognosis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 51:98-111.
- Isanaka S, Mugusi F, Hawkins C, Spiegelman D, Okuma J, Aboud S, Guerino C, Fawzi WW (2012) Effect of high-dose vs standard-dose multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 308:1535-1544.
- Ivers LC, Cullen KA, Freedberg KA, Block S, Coates J, Webb P (2009) HIV/AIDS, undernutrition, and food insecurity. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49:1096-1102.

- Jacqmin-Gadda H, Fabrigoule C, Commenges D, Dartigues JF (1997) A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *American journal of epidemiology* 145:498-506.
- Jakobsen LH, Rask IK, Kondrup J (2010) Validation of handgrip strength and endurance as a measure of physical function and quality of life in healthy subjects and patients. *Nutrition* 26:542-550.
- Jam S, Ramezani A, Sabzvari D, Moradmamand-Badie B, Seyedalinaghi S, Jabbari H, Fattahi F, Mohraz M (2009) A cross-sectional study of anemia in human immunodeficiency virus-infected patients in Iran. *Archives of Iranian medicine* 12:145-150.
- James WP, Ferro-Luzzi A, Waterlow JC (1988) Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a working party of the International Dietary Energy Consultative Group. *European journal of clinical nutrition* 42:969-981.
- James WP, Mascie-Taylor GC, Norgan NG, Bistrain BR, Shetty PS, Ferro-Luzzi A (1994) The value of arm circumference measurements in assessing chronic energy deficiency in Third World adults. *European journal of clinical nutrition* 48:883-894.
- Jebb SA, Murgatroyd PR, Goldberg GR, Prentice AM, Coward WA (1993) In vivo measurement of changes in body composition: description of methods and their validation against 12-d continuous whole-body calorimetry. *Am J Clin Nutr* 58:455-462.
- Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F (2013) Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart* 99:882-887.
- Jimenez-Exposito MJ, Garcia-Lorda P, Alonso-Villaverde C, de Virgala CM, Sola R, Masana L, Arijia V, Izquierdo V, Salas-Salvado J (1998) Effect of malabsorption on nutritional status and resting energy expenditure in HIV-infected patients. *Aids* 12:1965-1972.
- Johannessen A, Naman E, Gundersen SG, Bruun JN (2011) Antiretroviral treatment reverses HIV-associated anemia in rural Tanzania. *BMC infectious diseases* 11:190.
- Johannessen A, Naman E, Ngowi BJ, Sandvik L, Matee MI, Aglen HE, Gundersen SG, Bruun JN (2008) Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC infectious diseases* 8:52.
- Johnson DC, Chasela C, Maliwichi M, Mwafongo A, Akinkuotu A, Moses A, Jamieson DJ, Kourtis AP, King CC, van der Horst C, Hosseinipour MC (2012) Tenofovir use and renal insufficiency among pregnant and general adult population of HIV-infected, ART-naive individuals in Lilongwe, Malawi. *PloS one* 7:e41011.
- Jones CY, Hogan JW, Snyder B, Klein RS, Rompalo A, Schuman P, Carpenter CC, Group HIVERS (2003) Overweight and human immunodeficiency virus (HIV) progression in women: associations HIV disease progression and changes in body mass index in women in the HIV epidemiology research study cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37 Suppl 2:S69-80.
- Jones PJH, Kubow S (1999) Lipids, Sterols, and Their Metabolites. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds): Williams & Wilkins.
- Jung AC, Paauw DS (1998) Diagnosing HIV-related disease: using the CD4 count as a guide. *Journal of general internal medicine* 13:131-136.
- Kabugo C, Bahendeka S, Mwebaze R, Malamba S, Katuntu D, Downing R, Mermin J, Weidle PJ (2005) Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda: evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 38:578-583.
- Kadiyala S, Rawat R (2013) Food access and diet quality independently predict nutritional status among people living with HIV in Uganda. *Public health nutrition* 16:164-170.

- Kalofonos IA (2010) "All I eat is ARVs": the paradox of AIDS treatment interventions in central Mozambique. *Medical anthropology quarterly* 24:363-380.
- Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Kambugu A, Bakeera-Kitaka S, Semitala F, Mwebaze-Songa P, Castelnuovo B, Schaefer P, Spacek LA, Gasasira AF, Katabira E, Colebunders R, Quinn TC, Ronald A, Thomas DL, Kekitiinwa A (2007) Predictors of long-term viral failure among ugandan children and adults treated with antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 46:187-193.
- Kannangai R, Kandathil AJ, Ebenezer DL, Mathai E, Prakash AJ, Abraham OC, Sudarsanam TD, Pulimood SA, Selvakumar R, Job V, Sridharan G (2008) Usefulness of alternate prognostic serum and plasma markers for antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 15:154-158.
- Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper DA (2002) The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *Aids* 16:359-367.
- Kawai K, Villamor E, Mugusi FM, Saathoff E, Urassa W, Bosch RJ, Spiegelman D, Fawzi WW (2011) Predictors of change in nutritional and hemoglobin status among adults treated for tuberculosis in Tanzania. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 15:1380-1389.
- Keating J, Bjarnason I, Somasundaram S, Macpherson A, Francis N, Price AB, Sharpstone D, Smithson J, Menzies IS, Gazzard BG (1995) Intestinal absorptive capacity, intestinal permeability and jejunal histology in HIV and their relation to diarrhoea. *Gut* 37:623-629.
- Keller F, Maiga M, Neumayer HH, Lode H, Distler A (1984) Pharmacokinetic effects of altered plasma protein binding of drugs in renal disease. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 9:275-282.
- Kelly P, Zulu I, Amadi B, Munkanta M, Banda J, Rodrigues LC, Mabey D, Feldman R, Farthing MJ (2002) Morbidity and nutritional impairment in relation to CD4 count in a Zambian population with high HIV prevalence. *Acta Trop* 83:151-158.
- Kelly P, Menzies I, Crane R, Zulu I, Nickols C, Feakins R, Mwansa J, Mudenda V, Katubulushi M, Greenwald S, Farthing M (2004) Responses of small intestinal architecture and function over time to environmental factors in a tropical population. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 70:412-419.
- Kiefer E, Hoover DR, Shi Q, Dusingize JC, Cohen M, Mutimura E, Anastos K (2011) Association of pre-treatment nutritional status with change in CD4 count after antiretroviral therapy at 6, 12, and 24 months in Rwandan women. *PloS one* 6:e29625.
- Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Charoenyingwattana A, Mahasirimongkol S, Sura T, Chantratita W (2008) Risk factors for nevirapine-associated rash among HIV-infected patients with low CD4 cell counts in resource-limited settings. *Current HIV research* 6:65-69.
- Kim YG, Cho MK, Kwon JW, Kim SG, Kim SH, Lee MG (2001) Effects of cysteine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azosemide in rats with protein-calorie malnutrition. *Life Sci* 68:2329-2345.
- Kipp W, Alibhai A, Saunders LD, Senthilselvan A, Kaler A, Konde-Lule J, Okech-Ojony J, Rubaale T (2010) Gender differences in antiretroviral treatment outcomes of HIV patients in rural Uganda. *AIDS care* 22:271-278.
- Kitkungvan D, Apisarnthanarak A, Laowansiri P, Mundy LM (2008) Secure antiretroviral therapy delivery in a resource-limited setting: streamlined to minimize drug resistance and expense. *HIV Med* 9:636-641.

- Klipstein-Grobusch K, Georg T, Boeing H (1997) Interviewer variability in anthropometric measurements and estimates of body composition. *International journal of epidemiology* 26 Suppl 1:S174-180.
- Knox TA, Spiegelman D, Skinner SC, Gorbach S (2000) Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection. *The American journal of gastroenterology* 95:3482-3489.
- Koethe JR, Blevins M, Nyirenda C, Kabagambe EK, Shepherd BE, Wester CW, Zulu I, Chiasera JM, Mulenga LB, Mwangi A, Heimbarger DC (2011a) Nutrition and inflammation serum biomarkers are associated with 12-week mortality among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Zambia. *Journal of the International AIDS Society* 14:19.
- Koethe JR, Blevins M, Nyirenda CK, Kabagambe EK, Chiasera JM, Shepherd BE, Zulu I, Heimbarger DC (2013) Serum Phosphate Predicts Early Mortality among Underweight Adults Starting ART in Zambia: A Novel Context for Refeeding Syndrome? *Journal of nutrition and metabolism* 2013:545439.
- Koethe JR, Heimbarger DC (2010) Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa. *Am J Clin Nutr* 91:1138S-1142S.
- Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, Stinnette SE, Sterling TR (2011b) An optimal body mass index range associated with improved immune reconstitution among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 53:952-960.
- Koethe JR, Limbada MI, Giganti MJ, Nyirenda CK, Mulenga L, Wester CW, Chi BH, Stringer JS (2010a) Early immunologic response and subsequent survival among malnourished adults receiving antiretroviral therapy in Urban Zambia. *Aids* 24:2117-2121.
- Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ, Chi BH, Nyirenda CK, Limbada MI, Banda Y, Stringer JS (2010b) Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 53:507-513.
- Korenromp EL, Williams BG, Schmid GP, Dye C (2009) Clinical prognostic value of RNA viral load and CD4 cell counts during untreated HIV-1 infection--a quantitative review. *PloS one* 4:e5950.
- Kotler DP (2000) Nutritional alterations associated with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 25 Suppl 1:S81-87.
- Kotler D (2004) Challenges to diagnosis of HIV-associated wasting. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 37 Suppl 5:S280-283.
- Kotler DP (2005) HIV infection and the gastrointestinal tract. *Aids* 19:107-117.
- Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR (1984) Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 101:421-428.
- Kotler DP, Thea DM, Heo M, Allison DB, Engelson ES, Wang J, Pierson RN, Jr., St Louis M, Keusch GT (1999) Relative influences of sex, race, environment, and HIV infection on body composition in adults. *Am J Clin Nutr* 69:432-439.
- Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN, Jr. (1989) Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 50:444-447.
- Kotler DP, Wang J, Pierson RN (1985) Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 42:1255-1265.
- Kozakova H, Hanson LA, Stepankova R, Kahu H, Dahlgren UI, Wiedermann U (2003) Vitamin A deficiency leads to severe functional disturbance of the intestinal epithelium enzymes associated with diarrhoea and increased bacterial translocation in gnotobiotic rats. *Microbes and infection / Institut Pasteur* 5:405-411.

- Krishnaswamy K, Ushasri V, Naidu NA (1981) The effect of malnutrition on the pharmacokinetics of phenylbutazone. *Clinical pharmacokinetics* 6:152-159.
- Krones E, Hogenauer C (2012) Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterology clinics of North America* 41:677-701.
- Kumarasamy N, Krishnan S (2013) Beyond first-line HIV treatment regimens: the current state of antiretroviral regimens, viral load monitoring, and resistance testing in resource-limited settings. *Current opinion in HIV and AIDS* 8:586-590.
- Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, Devaleenol B, Saghayam S, Yeptthomi T, Balakrishnan P, Flanigan T, Solomon S, Mayer KH (2008) Gender-based differences in treatment and outcome among HIV patients in South India. *Journal of women's health* 17:1471-1475.
- Kushner RF, de Vries PM, Gudivaka R (1996) Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *Am J Clin Nutr* 64:503S-509S.
- Lackner AA, Mohan M, Veazey RS (2009) The gastrointestinal tract and AIDS pathogenesis. *Gastroenterology* 136:1965-1978.
- Lahuerta M, Lima J, Nuwagaba-Biribonwoha H, Okamura M, Alvim MF, Fernandes R, Assan A, Hoos D, Elul B, El-Sadr WM, Nash D (2012) Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PloS one* 7:e37125.
- Lakey W, Yang LY, Yancy W, Chow SC, Hicks C (2013) Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons. *AIDS research and human retroviruses* 29:435-440.
- Langlois EV, Miskurka M, Ziegler D, Karp I, Zunzunegui MV (2013) Protocol for a systematic review on inequalities in postnatal care services utilization in low- and middle-income countries. *Systematic reviews* 2:55.
- Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH (1997) Quantitative synthesis in systematic reviews. *Annals of internal medicine* 127:820-826.
- Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, Toure MA, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Laniece I, Toure Kane C, Liegeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I, Delaporte E (2002) The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *Aids* 16:1363-1370.
- Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoue N, Bourgeois A, Calmy A, Lactuock B, Nzeuseu V, Mougnotou R, Peytavin G, Liegeois F, Nerrienet E, Tardy M, Peeters M, Andrieux-Meyer I, Zekeng L, Kazatchkine M, Mpoudi-Ngole E, Delaporte E (2004) 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* 364:29-34.
- Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, Toure Kane NC, Laniece I, Ndir A, Vergne L, Ndoye I, Mboup S, Sow PS, Delaporte E, Group AS (2005) Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 38:14-17.
- Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R (2008) Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *Aids* 22:1897-1908.
- Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R (2006) CD4 cell count recovery among HIV-infected patients with very advanced immunodeficiency commencing antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa. *BMC infectious diseases* 6:59.
- Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, Leport C, Cailleton V, Michelet C, Fleury H, Herson S, Raffi F, Group AS (2002) Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency

- virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *The Journal of infectious diseases* 185:471-480.
- Lederman MM, Calabrese L, Funderburg NT, Clagett B, Medvik K, Bonilla H, Gripshover B, Salata RA, Taeye A, Lisgaris M, McComsey GA, Kirchner E, Baum J, Shive C, Asaad R, Kalayjian RC, Sieg SF, Rodriguez B (2011) Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells. *The Journal of infectious diseases* 204:1217-1226.
- Lee JH, Suh OK, Lee MG (2004) Pharmacokinetic changes in drugs during protein-calorie malnutrition: correlation between drug metabolism and hepatic microsomal cytochrome P450 isozymes. *Arch Pharm Res* 27:693-712.
- Lenzi L, Wiens A, Pontarolo R (2013) Evaluation of adverse events associated with antiretroviral therapy and the relationship to treatment adherence. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 51:141-146.
- Leth FV, Kappelhoff BS, Johnson D, Losso MH, Boron-Kaczmarek A, Saag MS, Livrozet JM, Hall DB, Leith J, Huitema AD, Wit FW, Beijnen JH, Lange JM, Group NNS (2006) Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS research and human retroviruses* 22:232-239.
- Levine AM, Berhane K, Masri-Lavine L, Sanchez M, Young M, Augenbraun M, Cohen M, Anastos K, Newman M, Gange SJ, Watts H (2001) Prevalence and correlates of anemia in a large cohort of HIV-infected women: Women's Interagency HIV Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 26:28-35.
- Li N, Spiegelman D, Drain P, Mwiru RS, Mugusi F, Chalamilla G, Fawzi WW (2012) Predictors of weight loss after HAART initiation among HIV-infected adults in Tanzania. *Aids* 26:577-585.
- Liechty CA, Bangsberg DR (2003) Doubts about DOT: antiretroviral therapy for resource-poor countries. *Aids* 17:1383-1387.
- Lindan CP, Allen S, Serufilira A, Lifson AR, Van de Perre P, Chen-Rundle A, Batungwanayo J, Nsengumuremyi F, Bogaerts J, Hulley S (1992) Predictors of mortality among HIV-infected women in Kigali, Rwanda. *Annals of internal medicine* 116:320-328.
- Liu E, Spiegelman D, Semu H, Hawkins C, Chalamilla G, Aveika A, Nyamsangia S, Mehta S, Mtasiwa D, Fawzi W (2011) Nutritional status and mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Tanzania. *The Journal of infectious diseases* 204:282-290.
- Lingtak-Neander C (2012) Drug-nutrient interactions. In: *Modern nutrition in health and disease* (Ross, C. A. et al., eds) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lloret-Linares C, Mouly S, Hoang-Nguyen DT, Evans J, Raskine L, Lopes A, Cambau E, Bergmann JF, Sellier P (2013) Inadequate therapeutic response to a recommended antituberculosis fixed-dose combination regimen in an overweight patient with *Mycobacterium bovis* infection. *The Annals of pharmacotherapy* 47:e4.
- Longo DL (2010) *Harrison's Hematology and Oncology*: McGraw Hill Medical.
- Lowry SF, Perez JM (2006) The hypercatabolic state. In: *Modern nutrition in health and disease*, 10th edition (Shils, M. E. et al., eds): Lippincott Williams & Wilkins.
- Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD (2003) Survival in an urban HIV-1 clinic in the era of highly active antiretroviral therapy: a 5-year cohort study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 33:321-328.
- Luder E, Godfrey E, Godbold J, Simpson DM (1995) Assessment of nutritional, clinical, and immunologic status of HIV-infected, inner-city patients with multiple risk factors. *Journal of the American Dietetic Association* 95:655-660.

- Ludy MJ, Hendricks K, Houser R, Chetchotisakd P, Mootsikapun P, Anunnatsiri S, Price E, Wanke CA (2005) Body composition in adults infected with human immunodeficiency virus in Khon Kaen, Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 73:815-819.
- Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, Ledergerber B, D'Arminio Monforte A, Hermans P, Goebel FD, Blaxhult A, Kirk O, Phillips AN (2002) A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. *The Journal of infectious diseases* 185:178-187.
- Lwanga D, Piwoz E (2002) Nutrition et VIH en Afrique de l'Ouest. USAID.
- Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward WA, Sawyer MB, McManus TJ, Griffin GE (1995) Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine* 333:83-88.
- Madec Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C, Moeung S, Song S, Balkan S, Ferradini L, Quillet C, Fontanet A (2007) Response to highly active antiretroviral therapy among severely immuno-compromised HIV-infected patients in Cambodia. *Aids* 21:351-359.
- Madec Y, Szumilin E, Genevier C, Ferradini L, Balkan S, Pujades M, Fontanet A (2009) Weight gain at three months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries. *Aids* 27:853-861.
- Malaza A, Mossong J, Barnighausen T, Newell ML (2012) Hypertension and obesity in adults living in a high HIV prevalence rural area in South Africa. *PloS one* 7:e47761.
- Malaza A, Mossong J, Barnighausen T, Viljoen J, Newell ML (2013) Population-based CD4 counts in a rural area in South Africa with high HIV prevalence and high antiretroviral treatment coverage. *PloS one* 8:e70126.
- Mali MdISd, Macro O (2007) Enquête Démographique et de Santé EDSM-IV : Rapport préliminaire. Calverton.
- Malvy E, Thiebaut R, Marimoutou C, Dabis F (2001) Weight loss and body mass index as predictors of HIV disease progression to AIDS in adults. Aquitaine cohort, France, 1985-1997. *J Am Coll Nutr* 20:609-615.
- Maman D, Glynn JR, Crampin AC, Kranzer K, Saul J, Jahn A, Mwinuka V, Ngwira MH, Mvula H, Munthali F, McGrath N (2012a) Very early anthropometric changes after antiretroviral therapy predict subsequent survival, in Karonga, Malawi. *The open AIDS journal* 6:36-44.
- Maman D, Pujades-Rodriguez M, Subtil F, Pinoges L, McGuire M, Ecochard R, Etard JF (2012b) Gender differences in immune reconstitution: a multicentric cohort analysis in sub-Saharan Africa. *PloS one* 7:e31078.
- Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA (2006) Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 42:836-842.
- Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA (2006) Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 42:836-842.
- Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan AD, Ceffa S, Lio MM, Nielsen-Saines K, Palombi L (2008) Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS research and human retroviruses* 24:555-560.
- Marcos A, Nova E, Montero A (2003) Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *European journal of clinical nutrition* 57 Suppl 1:S66-69.

- Marks GC, Habicht JP, Mueller WH (1989) Reliability, dependability, and precision of anthropometric measurements. The Second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-1980. *American journal of epidemiology* 130:578-587.
- Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V (2000) Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cellular immunology* 199:15-24.
- Masaisa F, Gahutu JB, Mukiibi J, Delanghe J, Philippe J (2011) Anemia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women in Rwanda. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 84:456-460.
- Mata-Marin JA, Gaytan-Martinez JE, Martinez-Martinez RE, Arroyo-Anduiza CI, Fuentes-Allen JL, Casarrubias-Ramirez M (2010) Risk factors and correlates for anemia in HIV treatment-naive infected patients: a cross-sectional analytical study. *BMC research notes* 3:230.
- Mathews SE, Srivastava D, Balayadav R, Sharma A (2013) Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinicoimmunologic stages of the disease. *Journal of laboratory physicians* 5:34-37.
- May M, Boulle A, Phiri S, Messou E, Myer L, Wood R, Keiser O, Sterne JA, Dabis F, Egger M (2010) Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: A collaborative analysis of scale-up programmes. *The Lancet* 376:449-457.
- McMahon JH, Wanke CA, Elliott JH, Skinner S, Tang AM (2011) Repeated assessments of food security predict CD4 change in the setting of antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 58:60-63.
- Mehta SH, Astemborski J, Sterling TR, Thomas DL, Vlahov D (2006) Serum albumin as a prognostic indicator for HIV disease progression. *AIDS research and human retroviruses* 22:14-21.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Wordria W, Elliott JH, Murdoch D, Wilkinson RJ, Seyler C, John L, van der Loeff MS, Reiss P, Lynen L, Janoff EN, Gilks C, Colebunders R, International Network for the Study of HIV (2008) Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *The Lancet infectious diseases* 8:516-523.
- Melchior JC, Niyongabo T, Henzel D, Durack-Bown I, Henri SC, Boulier A (1999) Malnutrition and wasting, immunodepression, and chronic inflammation as independent predictors of survival in HIV-infected patients. *Nutrition* 15:865-869.
- Melchior JC, Raguin G, Boulier A, Bouvet E, Rigaud D, Matheron S, Casalino E, Vilde JL, Vachon F, Coulaud JP, et al. (1993) Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. *Am J Clin Nutr* 57:614-619.
- Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. (1997) Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection.[see comment]. *Annals of internal medicine* 126:946-954.
- Melsew YA, Terefe MW, Tessema GA, Ayele TA (2013) Rate of Immunological Failure and its Predictors among Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy at Debreworkos Hospital, Northwest Ethiopia: A Retrospective Follow up Study. *Journal of AIDS and clinical research* 4.
- Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholie S, Rouet F, Seyler C, Danel C, Anglaret X (2008) Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in west African adults. *Bull World Health Organ* 86:435-442.
- Mialich MS, Sicchieri JMF, Jordao AA (2014) Analysis of Body Composition: A Critical Review of the Use of Bioelectrical Impedance Analysis. *International Journal of Clinical Nutrition* 2:1-10.

- Miiró G, Nakubulwa S, Watera C, Munderi P, Floyd S, Grosskurth H (2010) Evaluation of affordable screening markers to detect CD4+ T-cell counts below 200 cells/mul among HIV-1-infected Ugandan adults. *Tropical Medicine and International Health* 15:396-404.
- Mijac DD, Jankovic GL, Jorga J, Krstic MN (2010) Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *European journal of internal medicine* 21:315-319.
- Mildvan D, Creagh T, Leitz G, Anemia Prevalence Study G (2007) Prevalence of anemia and correlation with biomarkers and specific antiretroviral regimens in 9690 human-immunodeficiency-virus-infected patients: findings of the Anemia Prevalence Study. *Current medical research and opinion* 23:343-355.
- Miller TL, Awnetwant EL, Evans S, Morris VM, Vazquez IM, McIntosh K (1995) Gastrostomy tube supplementation for HIV-infected children. *Pediatrics* 96:696-702.
- Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, Rachlis B, Wu P, Cooper C, Thabane L, Wilson K, Guyatt GH, Bangsberg DR (2006) Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 296:679-690.
- Mittelsteadt AL, Hileman CO, Harris SR, Payne KM, Gripshover BM, McComsey GA (2013) Effects of HIV and antiretroviral therapy on resting energy expenditure in adult HIV-infected women—a matched, prospective, cross-sectional study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 113:1037-1043.
- Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, Pradier C, dArminio Monforte A, Ledergerber B, Lundgren JD (1999) Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *Aids* 13:943-950.
- Mocroft A, Sabin CA, Youle M, Madge S, Tyrer M, Devereux H, Deayton J, Dykhoff A, Lipman MC, Phillips AN, Johnson MA (1999b) Changes in AIDS-defining illnesses in a London Clinic, 1987-1998. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 21:401-407.
- Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, Abo Y, Salamon R, Bissagnene E, Seyler C, Eholie S, Anglaret X (2007) Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *Aids* 21:2483-2491.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj* 339:b2535.
- Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS (2004) Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 170:229-238.
- Moore RD, Forney D (2002) Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 29:54-57.
- Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE (1998) Anemia and survival in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 19:29-33.
- Moore S, Hall JN, Harper S, Lynch JW (2010) Global and national socioeconomic disparities in obesity, overweight, and underweight status. *Journal of obesity* 2010.
- Mosha F, Muchunguzi V, Matee M, Sangeda RZ, Vercauteren J, Nsubuga P, Lyamuya E, Vandamme AM (2013) Gender differences in HIV disease progression and treatment outcomes among HIV patients one year after starting antiretroviral treatment (ART) in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC public health* 13:38.
- Moyle G (2002) Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity. *AIDS reviews* 4:13-20.

- Mudzinge D, Nyazika TK, Chisango TJ, Zhou DT (2013) Differences in Serum Levels of Magnesium, Phosphate, and Albumin for HAART-Experienced and HAART-Naive Female Patients Attending Parirenyatwa Opportunistic Infections Clinic in Harare, Zimbabwe. *Isrn Aids* 2013:383214.
- Mueller WH, Martorell R (1988) Reliability and accuracy of measurement. In: *Anthropometric Standardisation Reference Manual* (Lohman, T. G. et al., eds), pp 83-86 Champlain, IL.
- Mugisha JO, Shafer LA, Van der Paal L, Mayanja BN, Eotu H, Hughes P, Whitworth JA, Grosskurth H (2008) Anaemia in a rural Ugandan HIV cohort: prevalence at enrolment, incidence, diagnosis and associated factors. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 13:788-794.
- Mulligan K, Tai VW, Schambelan M (1997) Cross-sectional and longitudinal evaluation of body composition in men with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 15:43-48.
- Munyazesa E, Emile I, Mutimura E, Hoover DR, Shi Q, McGinn AP, Musiime S, Muhairwe F, Rutagengwa A, Dusingize JC, Anastos K (2012) Assessment of haematological parameters in HIV-infected and uninfected Rwandan women: A cross-sectional study. *BMJ open* 2.
- Muscaritoli M, Fanfarillo F, Luzi G, Sirianni MC, Iebba F, Laviano A, Russo M, Aiuti F, Rossi Fanelli F (2001) Impaired nutritional status in common variable immunodeficiency patients correlates with reduced levels of serum IgA and of circulating CD4+ T lymphocytes. *European journal of clinical investigation* 31:544-549.
- Musumari PM, Wouters E, Kayembe PK, Kiumbu Nzita M, Mbikayi SM, Suguimoto SP, Techasrivichien T, Lukhele BW, El-Saaidi C, Piot P, Ono-Kihara M, Kihara M (2014) Food insecurity is associated with increased risk of non-adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected adults in the Democratic Republic of Congo: a cross-sectional study. *PloS one* 9:e85327.
- Mwamburi DM, Wilson IB, Jacobson DL, Spiegelman D, Gorbach SL, Knox TA, Wanke CA (2005) Understanding the role of HIV load in determining weight change in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40:167-173.
- Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G (2007) Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Annals of internal medicine* 146:564-573.
- Nachega JB, Mills EJ (2007) Antiretroviral therapy adherence in resource-limited and resource-rich settings: current status of knowledge and research priorities. *Therapy* 4:775-786.
- Nachega JB, Stein DM, Lehman DA, Hlatshwayo D, Mothopeng R, Chaisson RE, Karstaedt AS (2004) Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Soweto, South Africa. *AIDS research and human retroviruses* 20:1053-1056.
- Nacoulma EW, Some Y, Tieno H, Diallo I, Zoungrana A, Bougnounou R, Ouedraogo C, Drabo J, Guiard-Schmid JB (2007) [Haematological parameters evolution during the antiretroviral therapy of HIV infected patients in Burkina-Faso]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique* 100:271-274.
- Nagata JM, Magerenge RO, Young SL, Oguta JO, Weiser SD, Cohen CR (2012) Social determinants, lived experiences, and consequences of household food insecurity among persons living with HIV/AIDS on the shore of Lake Victoria, Kenya. *AIDS care* 24:728-736.
- Nash D, Katyal M, Brinkhof MW, Keiser O, May M, Hughes R, Dabis F, Wood R, Sprinz E, Schechter M, Egger M, IeDEA A-LCo (2008) Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *Aids* 22:2291-2302.
- Nations U (2001) Declaration of commitment of HIV/AIDS. (assembly, U. N. g., ed).

- Neely MN, Rakhmanina NY (2011) Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clinical pharmacokinetics* 50:143-189.
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB (2006) Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 61:72-77.
- Newton JM, Halsted CH (1999) Clinical and Functional Assessment of Adults. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds): Williams & Wilkins.
- Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR (2000) The role of albumin in critical illness. *British journal of anaesthesia* 85:599-610.
- Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S (2011) Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS one* 6:e22661.
- Nissen TN, Rose MV, Kimaro G, Bygbjerg IC, Mfinanga SG, Ravn P (2012) Challenges of loss to follow-up in tuberculosis research. *PLoS one* 7:e40183.
- Niyongabo T, Melchior JC, Henzel D, Bouchaud O, Larouze B (1999) Comparison of methods for assessing nutritional status in HIV-infected adults. *Nutrition* 15:740-743.
- Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L (2000) Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 24:652-657.
- Norgan NG (2005) Laboratory and field measurements of body composition. *Public health nutrition* 8:1108-1122.
- Normen L, Chan K, Braitstein P, Anema A, Bondy G, Montaner JS, Hogg RS (2005) Food insecurity and hunger are prevalent among HIV-positive individuals in British Columbia, Canada. *The Journal of nutrition* 135:820-825.
- Norton K, Marfell-Jones M, Whittingham N, Kerr D, Carter L, Saddington K, Gore C (2000) Anthropometric Assessment Protocols. In: *Physiological Tests for Elite Athletes: Australian Sports Commission* (Gore, C. J., ed), pp 66-85.
- Norton K, Olds T (1996) *Anthropometrica*. Sydney: University of New South Wales Press.
- Ochieng-Ooko V, Ochieng D, Sidle JE, Holdsworth M, Wools-Kaloustian K, Siika AM, Yiannoutsos CT, Owiti M, Kimaiyo S, Braitstein P (2010) Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya. *Bull World Health Organ* 88:681-688.
- Oforokun I, Chuck SK, Hitti JE (2007) Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med* 4:106-119.
- Oguntibeju OO, van den Heever WM, Van Schalkwyk FE (2007) The interrelationship between nutrition and the immune system in HIV infection: a review. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS* 10:4327-4338.
- Ojikutu B, Jack C, Ramjee G (2007) Provision of antiretroviral therapy in South Africa: unique challenges and remaining obstacles. *The Journal of infectious diseases* 196 Suppl 3:S523-527.
- Olawumi HO, Olatunji PO (2006) The value of serum albumin in pretreatment assessment and monitoring of therapy in HIV/AIDS patients. *HIV Med* 7:351-355.
- Oliveira Dos Santos AC, Rampeloti AM (2013) Nutritional status and CD4 cell counts in patients with HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 46:698-703.

- Olsen MF, Abdissa A, Kaestel P, Tesfaye M, Yilma D, Girma T, Wells JCK, Ritz C, Molgaard C, Michaelsen KF, Zerfu D, Brage S, Andersen AB, Friis H (2014a) Effects of nutritional supplementation for HIV patients starting antiretroviral treatment: randomised controlled trial in Ethiopia. *Bmj-Brit Med J* 348.
- Olsen MF, Kaestel P, Tesfaye M, Abdissa A, Yilma D, Girma T, Molgaard C, Faurholt-Jepsen D, Christensen DL, Brage S, Andersen AB, Friis H (2014b) Physical activity and capacity at initiation of antiretroviral treatment in HIV patients in Ethiopia. *Epidemiology and infection* 1-11.
- Orrell C, Bangsberg DR, Badri M, Wood R (2003) Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *Aids* 17:1369-1375.
- Ortego C, Huedo-Medina TB, Santos P, Rodriguez E, Sevilla L, Warren M, Llorca J (2012) Sex differences in adherence to highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS care* 24:1519-1534.
- Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B (1995) Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 9:20-25.
- Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H, Geier H, Rech M, Staszewski S, Helm EB, Caspary WF (1993) Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 57:15-19.
- Owiredu WK, Quaye L, Amidu N, Addai-Mensah O (2011) Prevalence of anaemia and immunological markers among Ghanaian HAART-naive HIV-patients and those on HAART. *African health sciences* 11:2-15.
- Oyefara JL (2007) Food insecurity, HIV/AIDS pandemic and sexual behaviour of female commercial sex workers in Lagos metropolis, Nigeria. *SAHARA J : journal of Social Aspects of HIV/AIDS Research Alliance / SAHARA , Human Sciences Research Council* 4:626-635.
- Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, Mugenyi P, Quinn TC, Bangsberg DR (2007) Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *Aids* 21:965-971.
- Padmapriyadarsini C, Swaminathan S, Karthipriya MJ, Narendran G, Menon PA, Thomas BE (2010) Morphologic and body composition changes are different in men and women on generic combination antiretroviral therapy - an observational study. *The Journal of the Association of Physicians of India* 58:375-377.
- Page ID, McKew SJ, Kudzala AG, Fullwood C, van Oosterhout JJ, Bates I (2013) Screening HIV-infected adults in Malawi for anaemia: impact on eligibility for antiretroviral therapy. *International journal of STD & AIDS* 24:449-453.
- Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine* 338:853-860.
- Palermo B, Bosch RJ, Bennett K, Jacobson JM (2011) Body mass index and CD4+ T-lymphocyte recovery in HIV-infected men with viral suppression on antiretroviral therapy. *HIV clinical trials* 12:222-227.

- Palko R (2012) The impact of food insecurity on nutritional status and disease progression in people living with HIV/AIDS in southeast Texas In: Public Health, vol. M.Sc. Beaumont: Lamar University.
- Palombi L, Dorrucchi M, Zimba I, Scarcella P, Mancinelli S, Buonomo E, Guidotti G, Marazzi MC, Rezza G (2010) Immunologic response to highly active antiretroviral therapy and mortality reduction in a cohort of human immunodeficiency virus-positive persons in mozambique. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 83:1128-1132.
- Palombi L, Marazzi MC, Guidotti G, Germano P, Buonomo E, Scarcella P, Doro Altan A, Zimba Ida V, San Lio MM, De Luca A, Program D (2009) Incidence and predictors of death, retention, and switch to second-line regimens in antiretroviral- treated patients in sub-Saharan African sites with comprehensive monitoring availability. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 48:115-122.
- Palus S, von Haehling S, Springer J (2014) Muscle wasting: an overview of recent developments in basic research. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*.
- Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, Bangsberg DR (2008) Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. *PLoS one* 3:e2783.
- Parinitha S, Kulkarni M (2012) Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count. *The Australasian medical journal* 5:157-162.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N (2000) Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine* 133:21-30.
- Paton NI, Macallan DC, Jebb SA, Noble C, Baldwin C, Pazianas M, Griffin GE (1997) Longitudinal changes in body composition measured with a variety of methods in patients with AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 14:119-127.
- Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R (2006) The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Med* 7:323-330.
- Patterson K, Napravnik S, Eron J, Keruly J, Moore R (2007) Effects of age and sex on immunological and virological responses to initial highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 8:406-410.
- Pencharz PB, Azcue M (1996) Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 64:485S-488S.
- Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A (1990) The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *The New England journal of medicine* 322:161-165.
- Phillips A, Pezzotti P, Collaboration C (2004) Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *Aids* 18:51-58.
- Phuapradit W, Chaturachinda K, Taneepanichskul S, Sirivarasry J, Khupulsup K, Lerdvuthisopon N (1996) Serum vitamin A and beta-carotene levels in pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1. *Obstet Gynecol* 87:564-567.
- Piacenti FJ (2006) An update and review of antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy* 26:1111-1133.
- Piconi S, Trabattoni D, Gori A, Parisotto S, Magni C, Meraviglia P, Bandera A, Capetti A, Rizzardini G, Clerici M (2010) Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4(+) T-cell counts during antiretroviral therapy. *Aids* 24:1991-2000.

- Pirkle CM, Dumont A, Zunzunegui MV (2012) Medical recordkeeping, essential but overlooked aspect of quality of care in resource-limited settings. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua*.
- Pirkle CM, Nguyen VK, Ag Aboubacrine S, Cisse M, Zunzunegui MV (2011) Socio-demographic correlates of late treatment initiation in a cohort of patients starting antiretroviral treatment in Mali, West Africa. *AIDS care* 23:1425-1429.
- Piwoz EG, Preble EA (2001) VIH/SIDA et nutrition: Un examen de la littérature et des recommandations pour les soins et le soutien nutritionnel en Afrique Subsaharienne. USAIDS.
- Polsky B, Kotler D, Steinhart C (2001) HIV-associated wasting in the HAART era: guidelines for assessment, diagnosis, and treatment. *AIDS Patient Care STDS* 15:411-423.
- Popkin BM (2002) An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public health nutrition* 5:93-103.
- Popkin BM, Adair LS, Ng SW (2012) Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews* 70:3-21.
- Powanda MC, Beisel WR (2003) Metabolic effects of infection on protein and energy status. *The Journal of nutrition* 133:322S-327S.
- Prendergast A, Kelly P (2012) Enteropathies in the developing world: neglected effects on global health. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 86:756-763.
- Pronsky Z, Meyer SA, Fields-Gardner C (2001) HIV Medications Food Interactions. Birchunville, PA.
- Radimer KL, Olson CM, Greene JC, Campbell CC, Habicht J-P (1992) Understanding hunger and developing indicators to assess it in women and children. *Journal of Nutrition Education* 24: 36S-44S.
- Raiten DJ (2011) Nutrition and pharmacology: general principles and implications for HIV. *Am J Clin Nutr* 94:1697S-1702S.
- Raiten DJ, Grinspoon S, Arpadi S (2005) Nutritional considerations in the use of ART in resource-limited settings. In: *Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action* Durban, South Africa: World Health Organization.
- Raj DS, Carrero JJ, Shah VO, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, Ferguson J, Moseley PL, Stenvinkel P (2009) Soluble CD14 levels, interleukin 6, and mortality among prevalent hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 54:1072-1080.
- Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Vijila S, Gomathi C, Raja K (2007) Predictors of failure of first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults: Indian experience. *Aids* 21 Suppl 4:S47-53.
- Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Anitha S, Subramanyam S, Kumaraswami V, Swaminathan S (2007) Steady-State Pharmacokinetics of Nevirapine in HIV-1 Infected Adults in India. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill : 2002)* 6:251-254.
- Raso V, Shephard RJ, do Rosario Casseb JS, da Silva Duarte AJ, D'Andrea Greve JM (2013) Handgrip force offers a measure of physical function in individuals living with HIV/AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 63:e30-32.
- Ravimohan S, Tamuhla N, Steenhoff AP, Letlhogile R, Makutu DK, Nfanyana K, Rantleru T, Tierney A, Nkakana K, Schwartz AB, Gross R, Macgregor RR, Bellamy SL, Frank I, Weissman D, Bisson GP (2013) Early immunologic failure is associated with early mortality among advanced HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy with active tuberculosis. *The Journal of infectious diseases* 208:1784-1793.

- Rawat R, Faust E, Maluccio JA, Kadiyala S (2013a) The impact of a food assistance program on nutritional status, disease progression, and food security among people living with HIV in Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*.
- Rawat R, McCoy SI, Kadiyala S (2013b) Poor diet quality is associated with low CD4 count and anemia and predicts mortality among antiretroviral therapy-naive HIV-positive adults in Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 62:246-253.
- Redd AD, Dabito D, Bream JH, Charvat B, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Lutalo T, Kigozi G, Tobian AA, Gamiel J, Neal JD, Oliver AE, Margolick JB, Sewankambo N, Reynolds SJ, Wawer MJ, Serwadda D, Gray RH, Quinn TC (2009) Microbial translocation, the innate cytokine response, and HIV-1 disease progression in Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:6718-6723.
- Rehman AM, Woodd S, Chisenga M, Siame J, Sampson G, Praygod G, Koethe JR, Kelly P, Filteau S (2014) Appetite testing in HIV-infected African adults recovering from malnutrition and given antiretroviral therapy. *Public health nutrition* 1-10.
- Remacha AF, Montagud M, Cadafalch J, Riera A, Martino R, Gimferrer E (1993) Vitamin B12 transport proteins in patients with HIV-1 infection and AIDS. *Haematologica* 78:84-88.
- Renaud-Théry F, Duncombe C, Kerr S, Thierry S, Perriens J (2008) Adult antiretroviral therapy in resource limited settings: a systematic review of first-line failure and attrition rates. Geneva: WHO.
- Resino S, Bellon JM, Sanchez-Ramon S, Gurbindo D, Munoz-Fernandez MA (2000) Clinical relevance of cytokine production in HIV-1 infection in children on antiretroviral therapy. *Scand J Immunol* 52:634-640.
- Resler SS (1988) Nutrition care of AIDS patients. *Journal of the American Dietetic Association* 88:828-832.
- Rosen S, Fox MP, Gill CJ (2007) Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS medicine* 4:e298.
- Rossit AR, Goncalves AC, Franco C, Machado RL (2009) Etiological agents of diarrhea in patients infected by the human immunodeficiency virus-1: a review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 51:59-65.
- Roubenoff R, Grinspoon S, Skolnik PR, Tchetgen E, Abad L, Spiegelman D, Knox T, Gorbach S (2002) Role of cytokines and testosterone in regulating lean body mass and resting energy expenditure in HIV-infected men. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 283:E138-145.
- Roubenoff R, Kehayias JJ (1991) The meaning and measurement of lean body mass. *Nutrition reviews* 49:163-175.
- Roubenoff R, Freeman LM, Smith DE, Abad LW, Dinarello CA, Kehayias JJ (1997) Adjuvant arthritis as a model of inflammatory cachexia. *Arthritis and rheumatism* 40:534-539.
- Rushton DH, Dover R, Sainsbury AW, Norris MJ, Gilkes JJ, Ramsay ID (2001) Why should women have lower reference limits for haemoglobin and ferritin concentrations than men? *Bmj* 322:1355-1357.
- Russell MK (2003) Laboratory monitoring. In: *Contemporary Nutrition Support Practice: A Clinical Guide* (Matarese, L. E. and Gottschlich, M. M., eds), pp 45-62 Philadelphia, PA: WB Saunders Company.
- Russell S (2004) The economic burden of illness for households in developing countries: a review of studies focusing on malaria, tuberculosis, and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 71:147-155.

- Saag MS, Bowers P, Leitz GJ, Levine AM, Community HIVAMPSSG (2004) Once-weekly epoetin alfa improves quality of life and increases hemoglobin in anemic HIV+ patients. *AIDS research and human retroviruses* 20:1037-1045.
- Sabin C, Smith CJ, Youle M, Lampe F, Johnson MA, Phillips AN (2002) The relationship between albumin levels and HAART. In: *Sixth International Congress on Drug Therapy and HIV Infection* Glasgow, UK.
- Saghyam S, Kumarasamy N, Cecelia AJ, Solomon S, Mayer K, Wanke C (2007) Weight and body shape changes in a treatment-naive population after six months of nevirapine-based generic highly active antiretroviral therapy in South India. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44:295-300.
- Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM, Cohen HJ (1992) Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *Journal of the American Geriatrics Society* 40:489-496.
- Salomon J, De TP, Melchior JC (2002) Nutrition and HIV infection. *British Journal of Nutrition* 87 Suppl 1:S111-119.
- Samuel M, Jose S, Winston A, Nelson M, Johnson M, Chadwick D, Fisher M, Leen C, Gompels M, Gilson R, Post FA, Hay P, Sabin CA, Study UKCHC (2014) The effects of age on associations between markers of HIV progression and markers of metabolic function including albumin, haemoglobin and lipid concentrations. *HIV Med* 15:311-316.
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, Rousseau F (2005) Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *The Journal of infectious diseases* 191:825-829.
- Sarro YS, Tounkara A, Tangara E, Guindo O, White HL, Chamot E, Kristensen S (2010) Serum protein electrophoresis: any role in monitoring for antiretroviral therapy? *African health sciences* 10:138-143.
- Savic RM, Barrail-Tran A, Duval X, Nembot G, Panhard X, Descamps D, Verstuyft C, Vrijens B, Taburet AM, Goujard C, Mentre F, Group ACS (2012) Effect of adherence as measured by MEMS, ritonavir boosting, and CYP3A5 genotype on atazanavir pharmacokinetics in treatment-naive HIV-infected patients. *Clinical pharmacology and therapeutics* 92:575-583.
- Savino W (2002) The thymus gland is a target in malnutrition. *European journal of clinical nutrition* 56 Suppl 3:S46-49.
- Sawe FK, McIntyre JA (2009) Monitoring HIV antiretroviral therapy in resource-limited settings: time to avoid costly outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49:463-465.
- Schaible UE, Kaufmann SH (2007) Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS medicine* 4:e115.
- Schon A, del Mar Ingaramo M, Freire E (2003) The binding of HIV-1 protease inhibitors to human serum proteins. *Biophys Chem* 105:221-230.
- Schwarz KB (1996) Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med* 21:641-649.
- Schwenk A, Hoffer-Belitz E, Jung B, Kremer G, Burger B, Salzberger B, Diehl V, Schrappe M (1996) Resting energy expenditure, weight loss, and altered body composition in HIV infection. *Nutrition* 12:595-601.
- Schwenk A, Beisenherz A, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Fatkenheuer G (1999) Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 70:867-873.

- Schwenk A, Breuer P, Kremer G, Ward L (2001) Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores. *Clinical nutrition* 20:243-249.
- Scrimshaw NS, SanGiovanni JP (1997) Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 66:464S-477S.
- Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA (2008) Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Preventive medicine* 47:389-393.
- Semba RD, Gray GE (2001) Pathogenesis of anemia during human immunodeficiency virus infection. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 49:225-239.
- Semba RD, Martin BK, Kempen JH, Thorne JE, Wu AW, Ocular Complications of ARG (2005) The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS. *Archives of internal medicine* 165:2229-2236.
- Semba RD, Shah N, Klein RS, Mayer KH, Schuman P, Gardner LI, Vlahov D (2001a) Highly active antiretroviral therapy associated with improved anemia among HIV-infected women. *AIDS Patient Care STDS* 15:473-480.
- Semba RD, Shah N, Klein RS, Mayer KH, Schuman P, Vlahov D, Human Immunodeficiency Virus Epidemiology Research Study G (2002) Prevalence and cumulative incidence of and risk factors for anemia in a multicenter cohort study of human immunodeficiency virus-infected and -uninfected women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 34:260-266.
- Semba RD, Shah N, Vlahov D (2001b) Improvement of anemia among HIV-infected injection drug users receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 26:315-319.
- Semba RD, Tang AM (1999) Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *The British journal of nutrition* 81:181-189.
- Seres DS (2005) Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 20:308-313.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE (2003) Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37:1112-1118.
- Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, George E, Kenel-Pierre S, Wright PF, Gulick R, Johnson WD, Jr., Pape JW, Fitzgerald DW (2005) Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *The New England journal of medicine* 353:2325-2334.
- 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, Group AS (2003) Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antiviral therapy* 8:385-393.
- Shah S, Smith CJ, Lampe F, Youle M, Johnson MA, Phillips AN, Sabin CA (2007) Haemoglobin and albumin as markers of HIV disease progression in the highly active antiretroviral therapy era: relationships with gender. *HIV Med* 8:38-45.
- Shah S, Whalen C, Kotler DP, Mayanja H, Namale A, Melikian G, Mugerwa R, Semba RD (2001) Severity of human immunodeficiency virus infection is associated with decreased phase angle, fat mass and body cell mass in adults with pulmonary tuberculosis infection in Uganda. *The Journal of nutrition* 131:2843-2847.

- Shapouri RSR, Peters M, S. T (2011) International Food Security Assessment 2011to 2021. Washington, DC: Economic Research Service/US Department of Agriculture.
- Sharkey SJ, Sharkey KA, Sutherland LR, Church DL (1992) Nutritional status and food intake in human immunodeficiency virus infection. GI/HIV Study Group. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 5:1091-1098.
- Shen Y, Wang Z, Lu H, Wang J, Chen J, Liu L, Zhang R, Zheng Y (2013) Prevalence of Anemia among Adults with Newly Diagnosed HIV/AIDS in China. *PLoS one* 8.
- Shevitz AH, Knox TA (2001) Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 32:1769-1775.
- Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, Roubenoff R, Gorbach SL, Skolnik PR (1999) Elevated resting energy expenditure among HIV-seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 13:1351-1357.
- Shikuma CM, Zackin R, Sattler F, Mildvan D, Nyangweso P, Alston B, Evans S, Mulligan K (2004) Changes in weight and lean body mass during highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 39:1223-1230.
- Sicotte M, Langlois EV, Aho J, Ziegler D, Zunzunegui MV (2014) Association between nutritional status and the immune response in HIV + patients under HAART: protocol for a systematic review. *Systematic reviews* 3:9.
- Sicotte M, Ledoux M, Zunzunegui MV, Ag Aboubacrine S, Nguyen VK (2010) Reliability of anthropometric measures in a longitudinal cohort of patients initiating ART in West Africa. *BMC Med Res Methodol* 10:102.
- Siervogel RM, Roche AF, Himes JH, Chumlea WC, McCammon R (1982) Subcutaneous fat distribution in males and females from 1 to 39 years of age. *Am J Clin Nutr* 36:162-171.
- Silva M, Skolnik PR, Gorbach SL, Spiegelman D, Wilson IB, Fernandez-DiFranco MG, Knox TA (1998) The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *Aids* 12:1645-1651.
- Sirotin N, Hoover D, Segal-Isaacson CJ, Shi Q, Adedimeji A, Mutimura E, Cohen M, Anastos K (2012) Structural determinants of food insufficiency, low dietary diversity and BMI: a cross-sectional study of HIV-infected and HIV-negative Rwandan women. *BMJ open* 2:e000714.
- Slavin RE (1995) Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology* 48:9-18.
- Smith PD, Lane HC, Gill VJ, Manischewitz JF, Quinnan GV, Fauci AS, Masur H (1988) Intestinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Etiology and response to therapy. *Annals of internal medicine* 108:328-333.
- Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM, van Gemert WG (2008) A rational approach to nutritional assessment. *Clinical nutrition* 27:706-716.
- Soeters PB, Schols AM (2009) Advances in understanding and assessing malnutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 12:487-494.
- Sommet A, Delpierre C, Cuzin L, Jaafar A, Marchou B, Massip P (2003) [Anti-retroviral treatment interruptions in HIV-infected adults: causes, clinical, immunological and virological consequences]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 24:350-357.

- Sorensen JM (2002) Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *Journal of alternative and complementary medicine* 8:293-308.
- Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, Mugenyi P, Kityo C, Grosskurth H, Hakim J, Byakwaga H, Katabira E, Darbyshire JH, Gilks CF, Team DT (2006) Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. *Antiviral therapy* 11:741-749.
- Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, Mtonga V, Reid S, Cantrell RA, Bulterys M, Saag MS, Marlink RG, Mwinga A, Ellerbrock TV, Sinkala M (2006) Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 296:782-793.
- Subbaraman R, Chaguturu SK, Mayer KH, Flanigan TP, Kumarasamy N (2007) Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 45:1093-1101.
- Subramanian R, Khardori R (2000) Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine* 79:1-8.
- Sudfeld CR, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, Chalamilla GE, Fawzi WW (2013a) Association of serum albumin concentration with mortality, morbidity, CD4 T-cell reconstitution among tanzanians initiating antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases* 207:1370-1378.
- Sudfeld CR, Isanaka S, Mugusi FM, Aboud S, Wang M, Chalamilla GE, Giovannucci EL, Fawzi WW (2013b) Weight change at 1 mo of antiretroviral therapy and its association with subsequent mortality, morbidity, and CD4 T cell reconstitution in a Tanzanian HIV-infected adult cohort. *The American journal of clinical nutrition* 97:1278-1287.
- Sued O, Schreiber C, Giron N, Ghidinelli M (2011) HIV drug and supply stock-outs in Latin America. *The Lancet infectious diseases* 11:810-811.
- Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW (1998) Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 91:301-308.
- Sundaram M, Srinivas CN, Shankar EM, Balakrishnan P, Solomon S, Kumarasamy N (2009) Cofactors for low serum albumin levels among HIV-infected individuals in Southern India. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 8:161-164.
- Sungurtekin H, Sungurtekin U, Oner O, Okke D (2008) Nutrition assessment in critically ill patients. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 23:635-641.
- Sutinen J, Yki-Jarvinen H (2007) Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 292:E687-692.
- Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ (1995) Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 8:239-246.
- Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Yoojin L, Sukumar B, Iliayas S, Karthipriya J, Sakthivel R, Gomathy P, Thomas BE, Mathew M, Wanke CA, Narayanan PR (2010) Nutritional supplementation in HIV-infected individuals in South India: a prospective interventional study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 51:51-57.

- Swanson B, Keithley JK (1998) Bioelectrical impedance analysis (BIA) in HIV infection: principles and clinical applications. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC* 9:49-54.
- Szklo M, Nieto J (2007) *Epidemiology Beyond the Basics*. Sudbury, MA, USA: Jones and Bartlett
- Tafese Z, Berhan Y, Abebe H (2012) Changes in nutritional, functional and immunological status of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *Ethiopian medical journal* 50:75-87.
- Takaki H, Ichiyama K, Koga K, Chinen T, Takaesu G, Sugiyama Y, Kato S, Yoshimura A, Kobayashi T (2008) STAT6 Inhibits TGF-beta1-mediated Foxp3 induction through direct binding to the Foxp3 promoter, which is reverted by retinoic acid receptor. *The Journal of biological*
- Takuva S, Maskew M, Brennan AT, Sanne I, Macphail AP, Fox MP (2013) Anemia among HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in South Africa: Improvement in hemoglobin regardless of degree of immunosuppression and the initiating art regimen. *Journal of Tropical Medicine*.
- Tan R, Westfall AO, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA, Kempf MC (2008) Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 47:553-558.
- Tang AM, Bhatnagar T, Ramachandran R, Dong K, Skinner S, Kumar MS, Wanke CA (2011) Malnutrition in a population of HIV-positive and HIV-negative drug users living in Chennai, South India. *Drug and alcohol dependence* 118:73-77.
- Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, Knox TA, Tchetgen E, Gorbach SL (2002) Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 31:230-236.
- Tang AM, Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TA, Wanke C (2005) Increasing risk of 5% or greater unintentional weight loss in a cohort of HIV-infected patients, 1995 to 2003. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 40:70-76.
- Team NS, Filteau S, PrayGod G, Kasonka L, Woodd S, Rehman AM, Chisenga M, Siame J, Koethe JR, Changanlucha J, Michael D, Kidola J, Manno D, Larke N, Yilma D, Heimbürger DC, Friis H, Kelly P (2015) Effects on mortality of a nutritional intervention for malnourished HIV-infected adults referred for antiretroviral therapy: a randomised controlled trial. *BMC medicine* 13:17.
- The World Bank Group Country and Lending Groups vol. 2012 Washington: The World Bank
- Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S (2004) A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews on evidence-based nursing / Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing* 1:176-184.
- Thomas DR (2008) Nutrition assessment in long-term care. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 23:383-387.
- Tiyou A, Belachew T, Alemseged F, Biadgilign S (2012) Food insecurity and associated factors among HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy in Jimma zone Southwest Ethiopia. *Nutrition journal* 11:51.
- Torti FM, Torti SV (2002) Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 99:3505-3516.
- Torun B, Chew F (1999) Protein-Energy Malnutrition. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils, M. E. et al., eds): Williams & Wilkins.
- Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, Diakite N, Karcher S, Grundmann C, Marlink R, Dabis F, Anglaret X (2008) Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: two-year outcomes and determinants. *Aids* 22:873-882.

- Tsai AC, Bangsberg DR, Emenyonu N, Senkungu JK, Martin JN, Weiser SD (2011) The social context of food insecurity among persons living with HIV/AIDS in rural Uganda. *Social science & medicine* 73:1717-1724.
- Ulijaszek SJ, Kerr DA (1999) Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *The British journal of nutrition* 82:165-177.
- Ulijaszek SJ, Lourie JA (1994) Intra- and inter-observer error in anthropometric measurement. In: *Anthropometry: the Individual and the Population* (Ulijaszek, S. J. and Mascie-Taylor, G. C., eds) Cambridge: Cambridge University Press.
- Utermohlen V (1999) Diet, Nutrition, and Drug Interactions. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, pp 1619-1641: Williams & Wilkins.
- Uthman OA (2008) Prevalence and pattern of HIV-related malnutrition among women in sub-Saharan Africa: a meta-analysis of demographic health surveys. *BMC public health* 8:226.
- UNAIDS (2008) Policy brief: HIV, food security and nutrition.
- UNAIDS (2009) The Global Economic Crisis and HIV Prevention and Treatment Programmes: Vulnerabilities and Impact. Geneva, Switzerland.
- UNAIDS (2011) UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Fact sheet. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.
- UNAIDS (2013) Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.
- Van den Broeck J, Mackay M, Mpontshane N, Kany Kany Luabeya A, Chhagan M, Bennish ML (2007) Maintaining data integrity in a rural clinical trial. *Clin Trials* 4:572-582.
- van der Sande MA, Schim van der Loeff MF, Aveika AA, Sabally S, Togun T, Sarge-Njie R, Alabi AS, Jaye A, Corrah T, Whittle HC (2004) Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 37:1288-1294.
- van Griensven J, Thai S (2011) Predictors of immune recovery and the association with late mortality while on antiretroviral treatment in Cambodia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105:694-703.
- van Griensven J, Zachariah R, Mugabo J, Reid T (2010) Weight loss after the first year of stavudine-containing antiretroviral therapy and its association with lipoatrophy, virological failure, adherence and CD4 counts at primary health care level in Kigali, Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 104:751-757.
- van Liere MJ (2002) HIV/AIDS and Food Security in Sub-Saharan Africa. In: 7th Annual ECOWAS Nutrition Forum Banjul, the Gambia.
- van Oosterhout JJ, Bodasing N, Kumwenda JJ, Nyirenda C, Mallewa J, Cleary PR, de Baar MP, Schuurman R, Burger DM, Zijlstra EE (2005) Evaluation of antiretroviral therapy results in a resource-poor setting in Blantyre, Malawi. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 10:464-470.
- Vegelin AL, Brukx LJ, Waelkens JJ, Van den Broeck J (2003) Influence of knowledge, training and experience of observers on the reliability of anthropometric measurements in children. *Annals of human biology* 30:65-79.
- Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA, Vella S, Hall D, Beijnen JH, Hoetelmans RM (2001) High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *Aids* 15:1089-1095.
- Venkatesh PA, Bosch RJ, McIntosh K, Mugusi F, Msamanga G, Fawzi WW (2005) Predictors of incident tuberculosis among HIV-1-infected women in Tanzania. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 9:1105-1111.

- Visnegarwala F, Raghavan SS, Mullin CM, Bartsch G, Wang J, Kotler D, Gibert CL, Shlay J, Grunfeld C, Carr A, El-Sadr W (2005) Sex differences in the associations of HIV disease characteristics and body composition in antiretroviral-naïve persons. *Am J Clin Nutr* 82:850-856.
- Volpato S, Romagnoni F, Soattin L, Ble A, Leoci V, Bollini C, Fellin R, Zuliani G (2004) Body mass index, body cell mass, and 4-year all-cause mortality risk in older nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society* 52:886-891.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology* 61:344-349.
- Wagner D, Spahn-Langguth H, Hanafy A, Koggel A, Langguth P (2001) Intestinal drug efflux: formulation and food effects. *Adv Drug Deliv Rev* 50 Suppl 1:S13-31.
- Wagner DR, Heyward VH (2000) Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. *Am J Clin Nutr* 71:1392-1402.
- Wainberg MA (2009) Two standards of care for HIV: why are Africans being short-changed? *Retrovirology* 6:109.
- Wakeham K, Harding R, Bamukama-Namakoola D, Levin J, Kissa J, Parkes-Ratanshi R, Muzaaya G, Grosskurth H, Lalloo DG (2010) Symptom burden in HIV-infected adults at time of HIV diagnosis in rural Uganda. *Journal of palliative medicine* 13:375-380.
- Wang EA, McGinnis KA, Fiellin DA, Goulet JL, Bryant K, Gibert CL, Leaf DA, Mattocks K, Sullivan LE, Vogenthaler N, Justice AC, Team VP (2011) Food insecurity is associated with poor virologic response among HIV-infected patients receiving antiretroviral medications. *Journal of general internal medicine* 26:1012-1018.
- Wanke C (2004) Pathogenesis and consequences of HIV-associated wasting. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 37 Suppl 5:S277-279.
- Wanke CA (1999) Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection the fat redistribution syndrome. *Aids* 13:1287-1293.
- Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Spiegelman D, Gorbach SL (2000) Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 31:803-805.
- WB (2014a) Mali. World Bank.
- WB (2014b) Sénégal. World Bank.
- Webb-Girard A, Cherobon A, Mbugua S, Kamau-Mbuthia E, Amin A, Sellen DW (2012) Food insecurity is associated with attitudes towards exclusive breastfeeding among women in urban Kenya. *Maternal & child nutrition* 8:199-214.
- Weigel R, Estill J, Egger M, Harries AD, Makombe S, Tweya H, Jahn A, Keiser O (2012) Mortality and loss to follow-up in the first year of ART: Malawi national ART programme. *Aids* 26:365-373.
- Weiser S, Wolfe W, Bangsberg D, Thior I, Gilbert P, Makhema J, Kebaabetswe P, Dickenson D, Mompati K, Essex M, Marlink R (2003) Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 34:281-288.
- Weiser SD, Fernandes KA, Brandson EK, Lima VD, Anema A, Bangsberg DR, Montaner JS, Hogg RS (2009a) The association between food insecurity and mortality among HIV-infected individuals on HAART. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 52:342-349.
- Weiser SD, Frongillo EA, Ragland K, Hogg RS, Riley ED, Bangsberg DR (2009b) Food insecurity is associated with incomplete HIV RNA suppression among homeless and marginally housed HIV-infected individuals in San Francisco. *Journal of general internal medicine* 24:14-20.

- Weiser SD, Gupta R, Tsai AC, Frongillo EA, Grede N, Kumbakumba E, Kawuma A, Hunt PW, Martin JN, Bangsberg DR (2012) Changes in food insecurity, nutritional status, and physical health status after antiretroviral therapy initiation in rural Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 61:179-186.
- Weiser SD, Hatcher A, Frongillo EA, Guzman D, Riley ED, Bangsberg DR, Kushel MB (2013a) Food insecurity is associated with greater acute care utilization among HIV-infected homeless and marginally housed individuals in San Francisco. *Journal of general internal medicine* 28:91-98.
- Weiser SD, Leiter K, Bangsberg DR, Butler LM, Percy-de Korte F, Hlanze Z, Phaladze N, Iacopino V, Heisler M (2007) Food insufficiency is associated with high-risk sexual behavior among women in Botswana and Swaziland. *PLoS medicine* 4:1589-1597; discussion 1598.
- Weiser SD, Palar K, Frongillo EA, Tsai AC, Kumbakumba E, Depee S, Hunt PW, Ragland K, Martin J, Bangsberg DR (2013b) Longitudinal assessment of associations between food insecurity, antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes in rural Uganda. *Aids*.
- Weiser SD, Tuller DM, Frongillo EA, Senkungu J, Mukiibi N, Bangsberg DR (2010) Food insecurity as a barrier to sustained antiretroviral therapy adherence in Uganda. *PLoS one* 5:e10340.
- Weiser SD, Young SL, Cohen CR, Kushel MB, Tsai AC, Tien PC, Hatcher AM, Frongillo EA, Bangsberg DR (2011) Conceptual framework for understanding the bidirectional links between food insecurity and HIV/AIDS. *Am J Clin Nutr* 94:1729S-1739S.
- Weiss G, Goodnough LT (2005) Anemia of chronic disease. *The New England journal of medicine* 352:1011-1023.
- Wells FE, Addison GM, Postlethwaite RJ (1985) Albumin analysis in serum of haemodialysis patients: discrepancies between bromocresol purple, bromocresol green and electroimmunoassay. *Annals of clinical biochemistry* 22 (Pt 3):304-309.
- Wells JC, Fewtrell MS (2006) Measuring body composition. *Archives of disease in childhood* 91:612-617.
- Wester CW, Eden SK, Shepherd BE, Bussmann H, Novitsky V, Samuels DC, Hendrickson SL, Winkler CA, O'Brien SJ, Essex M, D'Aquila RT, DeGruttola V, Marlink RG (2012) Risk factors for symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis among combination antiretroviral therapy-treated adults in Botswana: results from a clinical trial. *AIDS research and human retroviruses* 28:759-765.
- Wester CW, Kim S, Bussmann H, Avalos A, Ndwapi N, Peter TF, Gaolathe T, Mujugira A, Busang L, Vanderwarker C, Cardiello P, Johnson O, Thior I, Mazonde P, Moffat H, Essex M, Marlink R (2005) Initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1C-infected adults in a public sector treatment program in Botswana. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 40:336-343.
- Wheeler DA, Gibert CL, Launer CA, Muurahainen N, Elion RA, Abrams DI, Bartsch GE (1998) Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 18:80-85.
- WHO (1995a) Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. In: WHO Technical Report Series.
- WHO (1995b) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 854:1-452.
- WHO (2001) Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A guide for program managers.

- WHO (2004) Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- WHO (2005) Executive Summary of a scientific review. Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action. Durban, South Africa.
- WHO (2006) Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach - 2006 Revisions. World Health Organization (WHO).
- WHO (2011) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. In: Vitamin and Mineral Nutrition Information System Geneva: World Health Organisation.
- WHO (2013) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, Switzerland: WHO.
- WHO/FAO (1973) Food and Nutrition Terminology: Definitions of Selected Terms and Expressions in Current Use. pp 8-30 Geneva: WHO.
- Winter TA (2006) The effects of undernutrition and refeeding on metabolism and digestive function. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 9:596-602.
- Winter TA, Lemmer ER, O'Keefe SJ, Ogden JM (2000) The effect of severe undernutrition, and subsequent refeeding on digestive function in human patients. *European journal of gastroenterology & hepatology* 12:191-196.
- Wisaksana R, Sumantri R, Indrati AR, Zwitter A, Jusuf H, de Mast Q, van Crevel R, van der Ven A (2011) Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia. *BMC infectious diseases* 11:213.
- Wittkop L, Gunthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, Kucherer C, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan C, Torti C, Antinori A, Garcia F, Judd A, Porter K, Thiebaut R, Castro H, van Sighem AI, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD, Paredes R, Pozniak A, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chene G, EuroCoord Csg (2011) Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *The Lancet infectious diseases* 11:363-371.
- Woodward B (1998) Protein, calories, and immune defenses. *Nutrition reviews* 56:S84-92.
- Wools-Kaloustian K, Kimaiyo S, Diero L, Siika A, Sidle J, Yiannoutsos CT, Musick B, Einterz R, Fife KH, Tierney WM (2006) Viability and effectiveness of large-scale HIV treatment initiatives in sub-Saharan Africa: experience from western Kenya. *Aids* 20:41-48.
- Wrottesley SV, Micklesfield LK, Hamill MM, Goldberg GR, Prentice A, Pettifor JM, Norris SA, Feeley AB (2013) Dietary intake and body composition in HIV-positive and -negative South African women. *Public health nutrition* 1-11.
- Yip R, Johnson C, Dallman PR (1984) Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 39:427-436.
- Young JS (1997) HIV and medical nutrition therapy. *Journal of the American Dietetic Association* 97:S161-166.
- Young S, Wheeler AC, McCoy SI, Weiser SD (2013) A Review of the Role of Food Insecurity in Adherence to Care and Treatment Among Adult and Pediatric Populations Living with HIV and AIDS. *AIDS and behavior*.
- Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M, Pasulani O, Arnould L, Makombe S, Harries AD (2006a) Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *Aids* 20:2355-2360.
- Zachariah R, Tayler-Smith K, Manzi M, Massaquoi M, Mwagomba B, van Griensven J, van Engelgem I, Arnould L, Schouten EJ, Chimbandira FM, Harries AD (2011) Retention and attrition during

the preparation phase and after start of antiretroviral treatment in Thyolo, Malawi, and Kibera, Kenya: implications for programmes? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105:421-430.

Zachariah R, Teck R, Ascurra O, Humblet P, Harries AD (2006b) Targeting CD4 testing to a clinical subgroup of patients could limit unnecessary CD4 measurements, premature antiretroviral treatment and costs in Thyolo District, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 100:24-31.

Zeng FY, Zhang YM, Yang Y, Wang Q (2003) Evaluation of the clinical applicability of bromocresol purple method for measuring serum albumin. *Di 1 jun yi da xue xue bao = Academic journal of the first medical college of PLA* 23:369-371.

Zhou J, Jaquet A, Bissagnene E, Musick B, Wools-Kaloustian K, Maxwell N, Boule A, Wehbe F, Masys D, Iriondo-Perez J, Hemingway-Foday J, Law M, Western Africa EASAC, Central, South A, Asia Pacific Regions of the International Epidemiologic Databases to Evaluate A-I (2012) Short-term risk of anaemia following initiation of combination antiretroviral treatment in HIV-infected patients in countries in sub-Saharan Africa, Asia-Pacific, and central and South America. *Journal of the International AIDS Society* 15:5.

Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, Bogner JR, Fatkenheuer G, Wasmuth JC, Stoll M, Hamouda O, van Lunzen J, ClinSurv Study G (2011) Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 203:364-371.

Annexes

Annexe 1. Équations – Article 1

When evaluating the reliability of two measurements (whether two measures from the same observer or one measure from two different observers) equation 1 was used, where D represents the difference between the two measurements and N the number of individuals measured (Ulijaszek and Kerr, 1999)

$$TEM = \sqrt{(\sum D^2)/2N} \quad (1)$$

When more than two observers were involved, equation 2 was used where K is the number of observers (one determination per observer) and M is the measurement value (equation2) (Ulijaszek and Kerr, 1999)

$$TEM = \sqrt{((\sum^N ((\sum^K M^2) - ((\sum^K M)^2/K)))/N(K-1))} \quad (2)$$

Using the best and worst TEM per observer or study occasion we calculated 95% confidence intervals (CI). To do so, equation 3 was applied (Ulijaszek and Kerr, 1999):

$$95\%CI = 1.96 \sqrt{(TEM)^2 + (TEM)^2} \quad (3)$$

To converted an absolute TEM to a relative TEM (%TEM), we used the equation proposed by (Norton and Olds, 1996).

$$\%TEM = TEM/\text{mean} \times 100 \quad (4)$$

Total TEM (equation 5) where TEM (intra1) is the intra-observer TEM for the first observer (Frisancho, 1990, Ulijaszek and Kerr, 1999, Norton et al., 2000):

$$\text{Total TEM (for 3 observers)} = \sqrt{((TEM ((\text{intra}_1)^2 + TEM ((\text{intra}_2)^2 + TEM ((\text{intra}_3)^2)/3 + TEM (\text{inter})^2)} \quad (5)$$

The coefficient of reliability (R) was calculated using equation 6, where mean refers to the measurement's average and SD refers to the standard deviation for that measurement.

$$R = 1 - (TEM^2/\text{mean}^2)/(SD^2/\text{mean}^2) \quad (6)$$

Analyses univariées en régression logistique

- Les estimations de la taille d'échantillon sont tirées du tableau de Hsieh (1989). La formule utilisée par ces auteurs nous donne la valeur maximale plutôt que la taille exacte de l'échantillon (Hsieh, 1989).
- Les prévalences utilisées résultaient d'analyses préliminaires de la cohorte ATARAO indiquant une prévalence d'environ 20% de malnutrition modérée ($IMC < 17 \text{ kg/m}^2$) et une prévalence de malnutrition légère ($17 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 18.4 \text{ kg/m}^2$) d'environ 30%.
- À l'aide de l'équation proposée par Hsieh (1998), nous avons recalculer la taille de l'échantillon en prenant compte de la corrélation entre les covariables (Hsieh et al., 1998). À cette fin, nous avons présumé une covariation de 0.40. Les valeurs obtenues sont inscrites dans la dernière colonne du tableau suivant.

Prévalence	1- β	OR	Taille d'échantillon (t.é.)	T.é. selon corrélation covariables*
0.20	0.80	1.5	274	326
0.20	0.80	2.0	106	126
0.30	0.80	1.5	213	254
0.30	0.80	2.0	86	102

*En assumant une corrélation de 0.40 entre les covariables

Analyses en régression linéaire

- Les écarts types pour la V.I. et la V.D. ainsi que la pente attendue ont été obtenus à partir d'analyses préliminaires de la cohorte ATARAO pour l'IMC (V.I.) en relation au taux de CD4 (V.D)
- La taille de l'échantillon a été obtenue à l'aide du programme proposé par Dupont and Plummer (1998)

Probabilité erreur de type I	1- β	Écart type V.I.	Écart type V.D.	Pente attendue	Taille d'échantillon
0.05	0.20	3.7	131.9	9.75	19

Annexe 3. Schéma des données disponibles à chaque pour les cohortes ATARAO et ANRS – Article 2

Schéma (T0, 6 mois, 12 mois)	IMC Nb (%) (n =250) [⌘]	Hémoglobine Nb (%) (n = 246)	Albumine Nb (%) (n =240)	CD4 Nb (%) (n =250)
Cohorte ATARAO				
(1,1,1)*	126 (50.4) [¥]	34 (14.0)	88 (35.2)	90 (36.0)
(1,1,0)	39 (15.6)	64 (25.6)	39 (15.6)	42 (16.8)
(1,0,1)	18 (7.2)	22 (8.8)	23 (9.2)	23 (9.2)
(1,0,0)	67 (26.8)	125 (50.0)	90 (36.0)	95 (38.0)
(0,0,0)	0 (0.0)	4 (1.6)	10 (4.0)	0 (0.0)
Cohorte ANRS 1215/1290				
(1,1,1)	223 (59.9)	253 (68.0)	-	172 (46.2)
(1,1,0)	37 (9.9)	54 (14.5)	-	67 (18.0)
(1,0,1)	16 (4.3)	14 (3.8)	-	46 (12.4)
(1,0,0)	96 (25.8)	48 (12.9)	-	79 (21.2)
(0,0,0)	0 (0.0)	3 (0.8)	-	8 (2.2)

* 0 = donnée manquante, 1 = donnée observée

⌘ Nombre de données disponibles au baseline (T0)

¥ Pourcentage calculé selon nombre de données disponibles au baseline

Tableau inspiré de *Jacqmin-Gadda et al. (1997)*

Annexe 4. Fichier additionnel de l'article 3 : *Search Strategies*

1. MEDLINE (PubMed interface, 1980 onwards)

((("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("developing countries"[All Fields] OR ("developing"[All Fields] AND "country"[All Fields]) OR "developing country"[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("underdeveloped"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "underdeveloped countries"[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("underdeveloped"[All Fields] AND "country"[All Fields]) OR "underdeveloped country"[All Fields]) OR (emergent[All Fields] AND countries[All Fields]) OR (emergent[All Fields] AND country[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("developing"[All Fields] AND "nation"[All Fields]) OR "developing nation"[All Fields]) OR ("developing countries"[MeSH Terms] OR ("developing"[All Fields] AND "countries"[All Fields]) OR "developing countries"[All Fields] OR ("developing"[All Fields] AND "nations"[All Fields]) OR "developing nations"[All Fields]) OR (underdeveloped[All Fields] AND ("Nation"[Journal] OR "nation"[All Fields])) OR (underdeveloped[All Fields] AND nations[All Fields]) OR (emergent[All Fields] AND ("Nation"[Journal] OR "nation"[All Fields])) OR (emergent[All Fields] AND nations[All Fields]) OR ("africa"[MeSH Terms] OR "africa"[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "income"[All Fields]) OR "low income"[All Fields]) AND countries[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "income"[All Fields]) OR "low income"[All Fields]) AND country[All Fields]) OR (middle[All Fields] AND ("income"[MeSH Terms] OR "income"[All Fields]) AND countries[All Fields]) OR (middle[All Fields] AND ("income"[MeSH Terms] OR "income"[All Fields]) AND country[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND setting[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND settings[All Fields]) OR (("health resources"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "resources"[All Fields]) OR "health resources"[All Fields] OR "resource"[All Fields]) AND limited[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (("health resources"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "resources"[All Fields]) OR "health resources"[All Fields] OR "resource"[All Fields]) AND limited[All Fields] AND settings[All Fields]) OR (("health resources"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "resources"[All Fields]) OR "health resources"[All Fields] OR "resource"[All Fields]) AND scarce[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (("health resources"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "resources"[All Fields]) OR "health resources"[All Fields] OR "resource"[All Fields]) AND scarce[All Fields] AND settings[All Fields]) OR (resource-limited[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (resource-limited[All Fields] AND settings[All Fields]) OR (resource-scarce[All Fields] AND setting[All Fields]) OR (resource-scarce[All Fields] AND settings[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND country[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND countries[All Fields]) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "income"[All Fields]) OR "low income"[All Fields]) AND ("Nation"[Journal] OR "nation"[All Fields])) OR

("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "income"[All Fields]) OR "low income"[All Fields]) AND nations[All Fields]) OR (middle[All Fields] AND ("income"[MeSH Terms] OR "income"[All Fields]) AND ("Nation"[Journal] OR "nation"[All Fields])) OR (middle[All Fields] AND ("income"[MeSH Terms] OR "income"[All Fields]) AND nations[All Fields]) OR (third[All Fields] AND ("WORLD"[Journal] OR "world"[All Fields])) OR ("middle east"[MeSH Terms] OR ("middle"[All Fields] AND "east"[All Fields]) OR "middle east"[All Fields]) OR ("india"[MeSH Terms] OR "india"[All Fields]) OR ("asia"[MeSH Terms] OR "asia"[All Fields]) OR ("europe, eastern"[MeSH Terms] OR ("europe"[All Fields] AND "eastern"[All Fields]) OR "eastern europe"[All Fields] OR ("eastern"[All Fields] AND "europe"[All Fields])) OR ("philippines"[MeSH Terms] OR "philippines"[All Fields]) OR ("taiwan"[MeSH Terms] OR "taiwan"[All Fields]) OR ("indonesia"[MeSH Terms] OR "indonesia"[All Fields]) OR ("latin america"[MeSH Terms] OR ("latin"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "latin america"[All Fields]) OR ("south america"[MeSH Terms] OR ("south"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "south america"[All Fields]) OR ("central america"[MeSH Terms] OR ("central"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "central america"[All Fields]) OR ("china"[MeSH Terms] OR "china"[All Fields]) OR ("russia"[MeSH Terms] OR "russia"[All Fields]))

AND

((Immune[All Fields] AND failure[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND failure[All Fields]) OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND failure[All Fields]) OR (immune[All Fields] AND activation[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND activation[All Fields]) OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND activation[All Fields]) OR (immune[All Fields] AND modulation[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND modulation[All Fields]) OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND modulation[All Fields]) OR ("immune system processes"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "processes"[All Fields]) OR "immune system processes"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "function"[All Fields]) OR "immune function"[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND ("physiology"[Subheading] OR "physiology"[All Fields] OR "function"[All Fields] OR "physiology"[MeSH Terms] OR "function"[All Fields])) OR ("immune system processes"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "processes"[All Fields]) OR "immune system processes"[All Fields] OR ("immunologic"[All Fields] AND "function"[All Fields]) OR "immunologic function"[All Fields]) OR ("immune system diseases"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "immune system diseases"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR "immune dysfunction"[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND ("physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields])) OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND ("physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields])) OR (immune[All Fields] AND restoration[All Fields]) OR (immune[All Fields] AND response[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND response[All Fields])

OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND response[All Fields]) OR (immune[All Fields] AND response[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND success[All Fields]) OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND success[All Fields]) OR (immune[All Fields] AND outcomes[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND outcomes[All Fields]) OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND outcomes[All Fields]) OR (immune[All Fields] AND recovery[All Fields]) OR (immunological[All Fields] AND recovery[All Fields]) OR (("allergy and immunology"[MeSH Terms] OR ("allergy"[All Fields] AND "immunology"[All Fields]) OR "allergy and immunology"[All Fields] OR "immunologic"[All Fields]) AND recovery[All Fields]) OR ("treatment failure"[MeSH Terms] OR ("treatment"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "treatment failure"[All Fields]) OR (("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields]) AND failure[All Fields]) OR ("disease progression"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "progression"[All Fields]) OR "disease progression"[All Fields]) OR CD4[All Fields] OR TLC[All Fields] OR ("lymphocyte count"[MeSH Terms] OR ("lymphocyte"[All Fields] AND "count"[All Fields]) OR "lymphocyte count"[All Fields] OR ("total"[All Fields] AND "lymphocyte"[All Fields] AND "count"[All Fields]) OR "total lymphocyte count"[All Fields]))))

AND

(Antiretroviral[All Fields] OR ("antiretroviral therapy, highly active"[MeSH Terms] OR ("antiretroviral"[All Fields] AND "therapy"[All Fields] AND "highly"[All Fields] AND "active"[All Fields]) OR "highly active antiretroviral therapy"[All Fields] OR "haart"[All Fields]) OR ("antiretroviral therapy, highly active"[MeSH Terms] OR ("antiretroviral"[All Fields] AND "therapy"[All Fields] AND "highly"[All Fields] AND "active"[All Fields]) OR "highly active antiretroviral therapy"[All Fields] OR ("highly"[All Fields] AND "active"[All Fields] AND "antiretroviral"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR (antiretrovirus[All Fields] AND agent[All Fields]) OR (anti[All Fields] AND ("retroviridae"[MeSH Terms] OR "retroviridae"[All Fields] OR "retrovirus"[All Fields]) AND agent[All Fields]))

AND

((("malnutrition"[MeSH Terms] OR "malnutrition"[All Fields]) OR ("malnutrition"[MeSH Terms] OR "malnutrition"[All Fields] OR "malnourished"[All Fields]) OR ("malnutrition"[MeSH Terms] OR "malnutrition"[All Fields] OR "undernutrition"[All Fields]) OR ("malnutrition"[MeSH Terms] OR "malnutrition"[All Fields] OR "undernourished"[All Fields]) OR wasting[All Fields] OR ("starvation"[MeSH Terms] OR "starvation"[All Fields]) OR ("nutritional status"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "status"[All Fields]) OR "nutritional status"[All Fields]) OR (nutritional[All Fields] AND impairment[All Fields]) OR (nutritional[All Fields] AND modulation[All Fields]) OR ("nutrition assessment"[MeSH Terms] OR ("nutrition"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "nutrition assessment"[All Fields]) OR (nutritional[All Fields] AND parameter[All Fields]) OR nutritional[All Fields] OR ("nutritional status"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "status"[All Fields]) OR "nutritional status"[All Fields] OR "nutrition"[All Fields] OR "nutritional sciences"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "sciences"[All Fields]) OR "nutritional

sciences"[All Fields]) OR ("body mass index"[MeSH Terms] OR ("body"[All Fields] AND "mass"[All Fields] AND "index"[All Fields]) OR "body mass index"[All Fields]) OR BMI[All Fields] OR anthropometric[All Fields] OR (mid-upper[All Fields] AND ("arm"[MeSH Terms] OR "arm"[All Fields])) OR MUAC[All Fields] OR (midarm[All Fields] AND ("muscles"[MeSH Terms] OR "muscles"[All Fields] OR "muscle"[All Fields])) OR (("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND fold[All Fields]) OR skinfold[All Fields] OR (("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields]) AND ("molecular weight"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "molecular weight"[All Fields] OR "mass"[All Fields])) OR BCM[All Fields] OR "intracellular water"[All Fields] OR ("Intensive Care World"[Journal] OR "icw"[All Fields]) OR "extracellular water"[All Fields] OR ECW[All Fields] OR ("fat body"[MeSH Terms] OR ("fat"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "fat body"[All Fields] OR ("body"[All Fields] AND "fat"[All Fields]) OR "body fat"[All Fields] OR "adipose tissue"[MeSH Terms] OR ("adipose"[All Fields] AND "tissue"[All Fields]) OR "adipose tissue"[All Fields] OR ("body"[All Fields] AND "fat"[All Fields])) OR (non-fat[All Fields] AND ("molecular weight"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "molecular weight"[All Fields] OR "mass"[All Fields])) OR (fat-free[All Fields] AND ("molecular weight"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "molecular weight"[All Fields] OR "mass"[All Fields])) OR FFM[All Fields] OR (lean[All Fields] AND ("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND ("molecular weight"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "molecular weight"[All Fields] OR "mass"[All Fields])) OR (fat[All Fields] AND ("molecular weight"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "molecular weight"[All Fields] OR "mass"[All Fields])) OR ("Field methods"[Journal] OR "fm"[All Fields]) OR (total[All Fields] AND ("body water"[MeSH Terms] OR ("body"[All Fields] AND "water"[All Fields]) OR "body water"[All Fields])) OR ("electric impedance"[MeSH Terms] OR ("electric"[All Fields] AND "impedance"[All Fields]) OR "electric impedance"[All Fields] OR ("bioelectrical"[All Fields] AND "impedance"[All Fields]) OR "bioelectrical impedance"[All Fields]) OR BIA[All Fields] OR bioimpedance[All Fields] OR ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields]) OR ("haemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobins"[MeSH Terms] OR "hemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin"[All Fields]) OR CRP[All Fields] OR ("c-reactive protein"[MeSH Terms] OR ("c-reactive"[All Fields] AND "protein"[All Fields]) OR "c-reactive protein"[All Fields] OR "c reactive protein"[All Fields]) OR ("weight loss"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "weight loss"[All Fields]) OR ("weight gain"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "gain"[All Fields]) OR "weight gain"[All Fields]) OR ("albumins"[MeSH Terms] OR "albumins"[All Fields] OR "albumin"[All Fields]) OR ("hypoalbuminaemia"[All Fields] OR "hypoalbuminemia"[MeSH Terms] OR "hypoalbuminemia"[All Fields]))

AND

("1980/01/01"[PDAT]: "2013/12/31"[PDAT])

2. EMBASE (OVID interface)

The “explode” option to the Emtree terms - MeSH equivalent – was not applied to EMBASE research due to excessive noise.

Database: Embase <1980 to 2013 June 06>

Search Strategy:

- 1 malnutrition*.af. (54802)
- 2 malnourished.af. (9321)
- 3 undernutrition*.af. (6051)
- 4 undernourished.af. (3013)
- 5 wasting.af. (15886)
- 6 starvation*.af. (28837)
- 7 nutritional status.af. (46676)
- 8 nutritional impairment.af. (111)
- 9 nutritional modulation.af. (193)
- 10 nutrition* assessment*.af. (16613)
- 11 nutritional parameter*.af. (2521)
- 12 nutrition*.ti. (89743)
- 13 nutrition*.sh. (184849)
- 14 nutrition*.ab. (180560)
- 15 body mass index.af. (126120)
- 16 BMI.af. (121646)
- 17 anthropometric*.af. (38322)
- 18 mid-upper arm.af. (869)
- 19 MUAC.af. (405)
- 20 midarm muscle.af. (195)
- 21 skin fold.af. (1821)
- 22 skinfold.af. (14170)
- 23 body cell mass.af. (860)
- 24 BCM.af. (1721)
- 25 intracellular water.af. (1156)
- 26 ICW.af. (664)
- 27 extracellular water.af. (1323)
- 28 ECW.af. (682)
- 29 non-fat mass.af. (10)
- 30 fat-free mass.af. (6078)
- 31 lean body mass.af. (6845)
- 32 fat mass.af. (15795)
- 33 total body water.af. (3753)

34 bioelectrical impedance.af. (3800)
35 BIA.af. (3467)
36 bioimpedance*.af. (2986)
37 albumin.af. (183506)
38 hypoalbuminemia.af. (8433)
39 anemia.af. (235938)
40 hemoglobin.af. (219344)
41 c reactive protein.af. (86197)
42 CRP.af. (42717)
43 weight loss.af. (73314)
44 weight gain.af. (82812)
45 or/1-44 (1302626)
46 antiretroviral*.af. (58438)
47 HAART.af. (13866)
48 highly active antiretroviral therapy.af. (31493)
49 antiretrovirus agent.af. (32690)
50 or/46-49 (68802)
51 immun* failure*.af. (486)
52 immun* activation*.af. (8805)
53 immun* modulation*.af. (3773)
54 immun* function*.af. (30402)
55 immun* dysfunction*.af. (4063)
56 immun* restoration*.af. (698)
57 immun* response*.af. (273581)
58 immun* success.af. (80)
59 immun* outcome*.af. (731)
60 immun* recover*.af. (1474)
61 treatment* failure*.af. (89850)
62 therapeutic failure*.af. (3206)
63 disease* progression*.af. (57814)
64 CD4.af. (176117)
65 TLC.af. (18010)
66 total lymphocyte count.af. (911)
67 or/51-66 (600219)
68 developing countr*.af. (101771)
69 underdeveloped countr*.af. (924)
70 emergent countr*.af. (21)
71 developing nation*.af. (2245)
72 underdeveloped nation*.af. (67)
73 emergent nation*.af. (6)
74 africa.af. (184394)

- 75 low income countr*.af. (3075)
- 76 poor setting*.af. (1892)
- 77 middle income countr*.af. (3871)
- 78 resource limited setting*.af. (2635)
- 79 resource scarce setting*.af. (30)
- 80 resource-scarce setting*.af. (30)
- 81 poor countr*.af. (1938)
- 82 low income nation*.af. (47)
- 83 middle income nation*.af. (39)
- 84 third world.af. (3274)
- 85 Middle East.af. (13028)
- 86 India.af. (540142)
- 87 asia.af. (92513)
- 88 Eastern Europe.af. (7634)
- 89 Philippines.af. (15374)
- 90 Taiwan.af. (189681)
- 91 Indonesia.af. (17214)
- 92 Latin America.af. (10263)
- 93 South America.af. (16418)
- 94 Central America.af. (18874)
- 95 china.af. (1061618)
- 96 russia.af. (175040)
- 97 or/68-96 (2143170)
- 98 and/45,50,67,97 (940)
- 99 limit 98 to embase (851)

3. Cochrane Central (OVID interface)

Database: EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2013>, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to September 2013>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <3rd Quarter 2013>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2013>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <3rd Quarter 2013>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <3rd Quarter 2013>

We specifically hand-searched relevant abstracts in the following review groups : Cochrane HIV Group and Cochrane Public Health Group.

Search Strategy:

- 1 malnutrition*.af. (1436)
- 2 malnourished.af. (717)
- 3 undernutrition*.af. (163)
- 4 undernourished.af. (199)
- 5 wasting.af. (485)
- 6 starvation*.af. (182)
- 7 nutritional status.af. (2561)
- 8 nutritional impairment.af. (3)
- 9 nutritional modulation.af. (11)
- 10 nutrition* assessment*.af. (510)
- 11 nutritional parameter*.af. (185)
- 12 nutrition*.ti. (4513)
- 13 nutrition*.sh. (3093)
- 14 nutrition*.ab. (8042)
- 15 body mass index.af. (11399)
- 16 BMI.af. (5741)
- 17 anthropometric*.af. (1883)
- 18 mid-upper arm.af. (92)
- 19 MUAC.af. (30)
- 20 midarm muscle.af. (21)
- 21 skin fold.af. (161)
- 22 skinfold.af. (698)
- 23 body cell mass.af. (81)
- 24 BCM.af. (62)
- 25 intracellular water.af. (46)
- 26 ICW.af. (19)
- 27 extracellular water.af. (96)
- 28 ECW.af. (44)
- 29 non-fat mass.af. (1)
- 30 fat-free mass.af. (695)
- 31 lean body mass.af. (858)
- 32 fat mass.af. (1237)
- 33 total body water.af. (209)
- 34 bioelectrical impedance.af. (211)
- 35 BIA.af. (138)
- 36 bioimpedance*.af. (195)
- 37 albumin.af. (5505)
- 38 hypoalbuminemia.af. (107)
- 39 anemia.af. (5628)

40 hemoglobin.af. (9003)
41 c reactive protein.af. (4896)
42 CRP.af. (2362)
43 weight loss.af. (6545)
44 weight gain.af. (4848)
45 or/1-44 (51813)
46 antiretroviral*.af. (3283)
47 HAART.af. (627)
48 highly active antiretroviral therapy.af. (653)
49 antiretrovirus agent.af. (87)
50 or/46-49 (3357)
51 immun* failure*.af. (26)
52 immun* activation*.af. (178)
53 immun* modulation*.af. (93)
54 immun* function*.af. (1378)
55 immun* dysfunction*.af. (82)
56 immun* restoration*.af. (17)
57 immun* response*.af. (3763)
58 immun* success.af. (8)
59 immun* outcome*.af. (121)
60 immun* recover*.af. (70)
61 treatment* failure*.af. (6259)
62 therapeutic failure*.af. (301)
63 disease* progression*.af. (7190)
64 CD4.af. (4724)
65 TLC.af. (297)
66 total lymphocyte count.af. (86)
67 or/51-66 (21997)
68 developing countr*.af. (2788)
69 underdeveloped countr*.af. (26)
70 emergent countr*.af. (0)
71 developing nation*.af. (85)
72 underdeveloped nation*.af. (2)
73 emergent nation*.af. (0)
74 africa.af. (4242)
75 low income countr*.af. (435)
76 poor setting*.af. (177)
77 middle income countr*.af. (553)
78 resource limited setting*.af. (172)
79 resource scarce setting*.af. (3)
80 resource-scarce setting*.af. (3)

- 81 poor countr*.af. (104)
- 82 low income nation*.af. (5)
- 83 middle income nation*.af. (6)
- 84 third world.af. (92)
- 85 Middle East.af. (232)
- 86 India.af. (6491)
- 87 asia.af. (1725)
- 88 Eastern Europe.af. (106)
- 89 Philippines.af. (407)
- 90 Taiwan.af. (3629)
- 91 Indonesia.af. (557)
- 92 Latin America.af. (427)
- 93 South America.af. (418)
- 94 Central America.af. (94)
- 95 china.af. (11723)
- 96 russia.af. (782)
- 97 or/68-96 (28896)
- 98 and/45,50,67,97 (70)

Annexe 5. Fichier additionnel de l'article 3: *Endnote file manipulations*

1. Entries uncovered by search strategies will be combined in an Endnote file
2. Duplicates will be removed
3. Entries from before 1996 will be removed (*year the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) consisting of three antiretroviral molecules became standard*)
4. Removal of peri/postpartum literature
 - a. Endnote search strategies (match words)
 - i. *Pregnant (title) OR Maternal (title) OR Pregnancy (title) OR breastfeeding (title) OR postpartum (title) OR mother (title) OR mothers(title) OR postnatal (title)*
 - b. Manual revision of all identified entries before deletion to insure that no pertinent entries would be removed in the process. Entries not strictly studying peri/postpartum issues were returned to the main endnote file.
5. Removal of pediatrics literature
 - a. Endnote search strategies (match words)
 - i. *Child (title) OR Children (title) OR Neonate (title) OR pediatric (title) OR vertical (title) OR infant (title) OR infants (title) OR paediatric (title) NOT adults (any field)*
 - b. Manual revision of all identified entries before deletion to insure that no pertinent entries would be removed in the process. Entries not strictly studying pediatric issues were returned to the main endnote file.

Data collection form

Notes:

- Be consistent in the order and style used to describe each report.
- Record any missing or unclear information so to indicate that the information was not found in the study report(s) but not forgotten.

Review title	Association between nutritional status and the immune response in HIV+ patients under HAART: Protocol for a systematic review
Study ID (<i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i>)	
Notes	

General Information

Date form completed (<i>dd/mm/yyyy</i>)	
Name of person extracting data	
Reference citation (e.g. Medline)	
Study author contact details	
Type of publication (<i>e.g. full report, abstract, letter</i>)	
Notes:	

Study eligibility

Study characteristics	Eligibility criteria	Eligibility criteria met?			Location in text or source
		Yes	No	Unclear/ unspecified	

Type of study	Experimental study including <u>randomized controlled trials (RCTs) or cluster-randomized trials (CRTs).</u>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Quasi-experimental studies including <u>quasi-randomized trials, controlled before-after studies (CBAs) and interrupted time series studies (ITSS).</u>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Observational studies including <u>cohort, case-control and cross-sectional studies.</u>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Participants and setting	<u>HIV-1 infected adults</u>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<u>Non pregnant</u>		
	Low or middle income country setting (as listed in the <i>World Bank Group's classification of countries by income groups (see Annexe)</i>)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Naive to ART (if initiating treatment at T0) or under ART < 1 year	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Types of comparison	Undernourished vs well nourished (<i>according to a predefined cutoff value</i>)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Types of outcome measures	Primary outcome: 1) CD4 counts or CD4% 2) <i>Change in CD4 counts between timepoints</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Secondary outcomes: 1) Immune failure 2) Time to immune failure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Types of determinants	Body composition		
	1) Weight	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	2) BMI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	3) MUAC	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	4) Skinfold	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	5) BIA (bioelectrical impedance)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

	Inflammation 1) Albumin 2) Hemoglobin 3) CRP	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Results	Associative measure between one or more dichotomized/categorized nutritional markers OR weight change and immune response	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
INCLUDE <input type="checkbox"/> EXCLUDE <input type="checkbox"/> UNCERTAIN <input type="checkbox"/>			
Reason for exclusion			
Notes:			

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

Characteristics of included studies

Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source (<i>pg & ¶/fig/table</i>)
Objectives		
Design		
Unit of observation		
Start date		
End date		
Duration of participation <i>(from recruitment to last follow-up)</i>		
Ethical approval needed/ obtained for study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	

Notes:

Participants and immune response

	Description	Location in text or source (pg & ¶/fig/table)
Population description <i>(from which study participants were drawn)</i>		
Setting and context <i>(For example, as part of a RCT of nutritional intervention, ...)</i>		
Inclusion criterions		
Criteria used to determine if patients were eligible for ART		
Exclusion criterions		
Method of recruitment of participants <i>(e.g. phone, mail, clinic patients)</i>		
Informed consent obtained	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear/not indicated	
Total no. of subjects	Included: _____ Excluded: _____	
Participation agreement (%)		
Clusters <i>(if applicable, no., type, no. people per cluster)</i>		

Baseline discrepancies <i>(if applicable)</i>		
Lost to follow-up	How many: _____ Characteristics of those LTFU: _____ _____ Statistically different from those who remained? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/>	
Mortality	How many: _____ Characteristics of those deceased: _____ _____ Statistically different from those who remained? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/>	
Withdrawals	How many: _____ Characteristics of those who withdrew: _____ _____ Statistically different from those who remained? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/>	
Adherence to tx	Specified <input type="checkbox"/> Give details: _____ _____ Non specified <input type="checkbox"/>	
Number of total person-years (if applicable)		
Missing data		

<p>Outcome(s) Definition, measure & classification</p>	<p><u>Primary outcome</u></p> <p>1) Absolute CD4 counts <input type="checkbox"/></p> <p>2) Relative CD4 counts <input type="checkbox"/> (% change in CD4 between timepoints)</p> <p><i>Indicate if used as continuous or categorized (indicate cut-off points used by the authors):</i></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Method used to measure CD4 at each time points:</p> <p>1) FACS counter <input type="checkbox"/></p> <p>2) Other <input type="checkbox"/></p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>Determinants</p>	<p><u>Secondary outcomes</u></p> <p>1) Immune failure <input type="checkbox"/></p> <p>2) Time to immune failure <input type="checkbox"/></p> <p>Operational definition of immune failure used by the authors:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <hr/> <p>Body composition <input type="checkbox"/></p> <p>Weight <input type="checkbox"/></p> <p><u>Methods of assessment</u></p> <p><i>1. Was the weight auto-reported or measured by an expert</i></p> <p>Auto-reported <input type="checkbox"/> Uncertain <input type="checkbox"/></p> <p>Measured by expert <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p><i>Comments:</i> _____</p>	

	<p>BMI <input type="checkbox"/></p> <p><i>Indicate cut-off points used to categorized this variable</i></p> <hr/> <hr/> <hr/> <p><u>Methods of assessment</u></p> <p>1. <i>Did the observer receive a formal training in BMI measurement</i></p> <p>Yes <input type="checkbox"/> Uncertain <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p><i>Comments:</i> _____</p> <p>2. <i>If longitudinal measurements: Did the same observer take all measurements for a same patient</i></p> <p>Yes <input type="checkbox"/> Uncertain <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p><i>Comments:</i> _____</p>	
--	---	--

	<p>MUAC <input type="checkbox"/></p> <p><i>Indicate cut-off points used to categorized this variable</i></p> <hr/> <hr/> <hr/> <p><u>Methods of assessment</u></p> <p><i>1. Did the observer receive a formal training in MUAC measurement</i></p> <p>Yes <input type="checkbox"/> Uncertain <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p><i>Comments:</i> _____</p> <p><i>2. If longitudinal measurements: Did the same observer take all measurements for a same patient</i></p> <p>Yes <input type="checkbox"/> Uncertain <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p><i>Comments:</i> _____</p> <p><i>3. At each timepoint, was the measurement repeated 2-3 times and mean value measured</i></p> <p>Yes <input type="checkbox"/> Uncertain <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p><i>Comments:</i> _____</p>	
--	---	--

Skinfold

Indicate cut-off values used to categorized this variable

Methods of assessment

1. Specify anatomical location(s):

2. Which brand of Calliper were used

Brand: _____

Not specified

3. Did the observer receive a formal training in SK measurement

Yes Uncertain

No Not indicated

Comments:

3. Was the measurement technique calibrated by a second expert in the course of the study

Yes Uncertain

No Not indicated

Comments:

4. If longitudinal measurements: Did the same observer take all measurements for a same patient

Yes Uncertain

No Not indicated

Comments: _____

5. At each time point, was the measurement repeated 2-3 times and mean value measured

Yes Uncertain

No Not indicated

Comments: _____

	<p>BIA/BIS <input type="checkbox"/></p> <p><u>Indicate which compartments were measured/estimated using this technique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BCM <input type="checkbox"/> • TBW <input type="checkbox"/> • FFM <input type="checkbox"/> • ICW <input type="checkbox"/> • ECW <input type="checkbox"/> • Phase angle <p><u>Methods of assessment</u></p> <p>1. Were the following factors evaluated and/or taken into account</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consumption of water Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> • Consumption of food Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> • Physical activity in hours before measure Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> • Ambient temperature Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> • Medical conditions affecting electrolytes Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <p>2. What was the position of the electrodes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hand-to-foot <input type="checkbox"/> • Hand-to-hand <input type="checkbox"/> • Foot-to-foot <input type="checkbox"/> • Not specified <input type="checkbox"/> <p>3. Which BIA/BIS equation was used</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p style="text-align: center;">Not specified <input type="checkbox"/></p> <p>4. If applicable, is the predictive equation used validated for the study population</p> <p>Yes, specified by the authors <input type="checkbox"/></p> <p>No, specified by the authors <input type="checkbox"/></p> <p>Not specified <input type="checkbox"/></p> <p>Inflammatory markers <input type="checkbox"/></p>	
--	--	--

	<p>Albumin <input type="checkbox"/></p> <p><i>Indicate cut-off values used to categorized this variable</i></p> <hr/> <hr/> <hr/> <p><u>Methods of assessment</u></p> <p>1. Was the serum sample</p> <p style="padding-left: 40px;">Fresh <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Frozen <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p>2. Technique used to measure level of albumin</p> <hr/> <hr/>	
	<p>Haemoglobin <input type="checkbox"/></p> <p><i>Indicate cut-off values used to categorized this variable</i></p> <hr/> <hr/> <hr/> <p><u>Methods of assessment</u></p> <p>1. Source of blood</p> <p style="padding-left: 40px;">Capillary <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Venous <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Not indicated <input type="checkbox"/></p> <p>2. Assessment method</p> <p style="padding-left: 40px;">HemoCue <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Cyanmethemoglobin <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Other <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 80px;"><i>Specify:</i> _____</p> <p style="padding-left: 40px;">Not indicated <input type="checkbox"/></p>	

	<p>CRP <input type="checkbox"/></p> <p><i>Indicate cut-off values used to categorized this variable</i></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><u>Methods of assessment</u></p> <p>1. Type of test</p> <p>Low Sensitivity <input type="checkbox"/></p> <p>High Sensitivity <input type="checkbox"/></p> <p>Not indicated <input type="checkbox"/></p>	
<p>Type of ART regimen</p> <p><i>If different regimens, indicate % of participants per type of regimen</i></p>		
<p>Other pharmacological tx given to whole or % of the participants</p> <p><i>If applicable indicate, who received tx (ex. Cotrimazole for those with < 200 CD4)</i></p>		
<p>Confounding factors/ effect modifiers accounted for in the analyses</p>		
<p>Results</p> <p><i>(specify, e.g. OR, RR, IRR) (specify the reference group)</i></p>	<p>Crude</p>	
	<p>Adjusted</p>	
<p>Reported limitations of study's methods/results</p>		

Key conclusions (<i>as stated in report/paper</i>)		
Scientific quality (specify tool, e.g. modified EPHPP tool)		
Notes:		

Other information

Study funding sources (<i>including role of funders</i>)		
Possible conflicts of interest (<i>for study authors</i>)		
References of relevant studies		
Correspondence required for further study information (<i>from whom, what and when</i>)		
Notes:		

Appendix

The World Bank Group's classification of countries by income groups

Available from:

<http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups>

Low-income economies		
Afghanistan	Gambia, The	Mozambique
Bangladesh	Guinea	Myanmar
Benin	Guinea-Bissau	Nepal
Burkina Faso	Haiti	Niger
Burundi	Kenya	Rwanda
Cambodia	Korea, Dem Rep.	Sierra Leone
Central African Republic	Kyrgyz Republic	Somalia
Chad	Liberia	Tajikistan
Comoros	Madagascar	Tanzania
Congo, Dem. Rep	Malawi	Togo
Eritrea	Mali	Uganda
Ethiopia	Mauritania	Zimbabwe
Lower-middle-income economies		
Albania	Indonesia	Samoa
Armenia	India	São Tomé and Príncipe
Belize	Iraq	Senegal
Bhutan	Kiribati	Solomon Islands
Bolivia	Kosovo	South Sudan
Cameroon	Lao PDR	Sri Lanka
Cape Verde	Lesotho	Sudan
Congo, Rep.	Marshall Islands	Swaziland
Côte d'Ivoire	Micronesia, Fed. Sts.	Syrian Arab Republic
Djibouti	Moldova	Timor-Leste
Egypt, Arab Rep.	Mongolia	Tonga
El Salvador	Morocco	Ukraine
Fiji	Nicaragua	Uzbekistan
Georgia	Nigeria	Vanuatu
Ghana	Pakistan	Vietnam
Guatemala	Papua New Guinea	West Bank and Gaza
Guyana	Paraguay	Yemen, Rep.
Honduras	Philippines	Zambia
Upper-middle-income economies		
Angola	Ecuador	Palau
Algeria	Gabon	Panama
American Samoa	Grenada	Peru
Antigua and Barbuda	Iran, Islamic Rep.	Romania

Argentina	Jamaica	Russian Federation
Azerbaijan	Jordan	Serbia
Belarus	Kazakhstan	Seychelles
Bosnia and Herzegovina	Latvia	South Africa
Botswana	Lebanon	St. Lucia
Brazil	Libya	St. Vincent and the Grenadines
Bulgaria	Lithuania	Suriname
Chile	Macedonia, FYR	Thailand
China	Malaysia	Tunisia
Colombia	Maldives	Turkey
Costa Rica	Mauritius	Turkmenistan
Cuba	Mexico	Tuvalu
Dominica	Montenegro	Uruguay
Dominican Republic	Namibia	Venezuela, RB

QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR QUANTITATIVE STUDIES



COMPONENT RATINGS

A) SELECTION BIAS

(Q1) **Are the individuals selected to participate in the study likely to be representative of the target population?**

- 1 Very likely
- 2 somewhat likely
- 3 Not likely
- 4 Can't tell

(Q2) **What percentage of selected individuals agreed to participate?**

- 1 80 - 100% agreement
- 2 60 - 79% agreement
- 3 less than 60% agreement
- 4 Not applicable
- 5 Can't tell

(Q3) **Selection of individuals associated to outcome and/or exposure?**

(3.1) Selection of individuals associated to outcome?

- 1 Very likely
- 2 Likely
- 3 Not Likely
- 4 Can't tell

(3.2) Selection of individuals associated to exposure?

- 1 Very likely
- 2 Likely
- 3 Not Likely
- 4 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

B) STUDY DESIGN

Indicate the study design

- 1 Experimental study: randomized controlled trial (RCT) or cluster randomized trial (CRT) or controlled clinical trial;
- 2 Quasi-experimental study: quasi-randomized trial, controlled before-after study (CBA), interrupted time series (ITS);
- 3 Cohort study
- 4 Case-control study
- 5 Cross-sectional study
- 6 Other specify _____
- 7 Can't tell

Was the study described as randomized? If No, go to Component C.

No Yes

If Yes, was the method of randomized described? (See dictionary)

No Yes

If Yes, was the method appropriate? (See dictionary)

No Yes

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

C) CONFOUNDERS

(Q1) Were there important differences between groups prior to the intervention?

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

Examples of confounders of interest:

- 1 Sex
- 2 Age
- 3 Type of ART regimen
- 4 Adherence
- 5 Nutritional intervention
- 6 CD4 at baseline (for prospective studies only)
- 7 WHO stage/Presence of OI
- 8 Anemia/low BMI/hypoalbuminemia at baseline

- (Q2) If yes, indicate the percentage of relevant confounders that were controlled (either in the design (e.g. stratification, machine) or analysis)?
- 1 80 - 100% (most)
 - 2 60 – 79% (some)
 - 3 Less than 60% (few or none)
 - 4 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

D) BLINDING

- (Q1) **Was (were) the outcome assessor(s) aware of the intervention or exposure status of participants?**

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

- (Q2) **Were the study participants aware of the researcher question?**

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

E) DATA COLLECTION METHODS

- (Q1) **Were data collection tools shown to be valid?**

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

- (Q2) **Were data collection tools shown to be reliable?**

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

F) WITHDRAWALS AND DROP-OUTS

(Q1) **Were withdrawals and drop-outs reported in terms of numbers and/or reasons per group?**

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell
- 4 Not applicable (i.e. one time surveys or interviews)

(Q2) **Indicate the percentage of participants completing the study. (If the percentage differs by groups, record the lowest).**

- 1 80 – 100%
- 2 60 – 79%
- 3 less than 60%
- 4 Can't tell
- 5 Not applicable (i.e. Retrospective case-control)

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

G) ANALYSES

(Q1) **Indicate the unit of allocation (circle one)**

Community organization/institution practice/office individual

(Q2) **Indicate the unit of analysis (circle one)**

Community organization/institution practice/office individual

(Q3) **Are the statistical methods appropriate for the study design?**

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

(Q4) **Is the analysis performed by intervention allocation status (i.e. intention to treat) rather than the actual intervention received?**

- 1 Yes
- 2 No
- 3 Can't tell

RATE THIS SECTION	STRONG	MODERATE	WEAK
See dictionary	1	2	3

GLOBAL RATING

COMPONENT RATINGS

Please transcribe the information from the gray boxes on pages 1-4 onto this page. See dictionary on how to rate this section.

A	SELECTION BIAS	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
B	STUDY DESIGN	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
C	CONFOUNDERS	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
D	BLINDING	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
E	DATA COLLECTION METHOD	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3
H	ANALYSES	STRONG	MODERATE	WEAK
		1	2	3

GLOBAL RATING FOR THIS PAPER (circle one):

- 1 STRONG (no WEAK ratings)
- 2 MODERATE (one WEAK rating)
- 3 WEAK (two or more WEAK ratings)

With both reviewers discussing the ratings:

Is there a discrepancy between the two reviewers with respect to the component (A-F) ratings?

No Yes

If yes, indicate the reason for the discrepancy

- 1 Oversight
- 2 Differences in interpretation of criteria
- 3 Differences in interpretation of study
- 4

Final decision of both reviewers (circle one):

- 1 STRONG**
- 2 MODERATE**
- 3 WEAK**

Annexe 8. Résultats non publiés de la cohorte ATARAO : *Caractéristiques sociodémographiques et statut nutritionnel*

Tableau 1. Profile sociodémographique des patients ATARAO à la mise sous traitement (n=250)

	N	%
Sexe		
<i>Homme</i>	78	29.7
<i>Femme</i>	185	70.3
Age (années)		
< 25	27	10.3
25-29	45	17.1
30-39	110	41.8
≥ 40	81	30.8
Maitrise du français		
<i>Non</i>	93	64.6
<i>Oui</i>	170	35.4
Statut marital		
<i>Veuf</i>	49	18.7
<i>Non-marié</i>	57	21.8
<i>Marié</i>	156	59.5
Revenu mensuel (FCFA)		
≤ 35,000	178	67.7
> 35,000	85	32.3
Source de revenu		
<i>Direct, salarié</i>	49	19.1
<i>Direct, non salarié</i>	157	61.3
<i>Indirect</i>	50	19.5

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques des patients ATARAO selon leur statut nutritionnel à la mise sous traitement (n=250)

	BMI < 18.5			Anémie			Hypoalbuminémie		
	N	%	P*	N	%	P*	N	%	P*
Sexe			0.854			0.055			0.773
<i>Homme</i>	74	34.6		74	50.0		71	46.5	
<i>Femme</i>	176	35.1		176	63.1		169	48.5	
Age (années)			0.229			0.531			0.151
< 25	27	51.9		27	70.4		25	60.0	
25-29	45	35.6		45	62.2		45	53.3	
30-39	105	32.4		105	52.4		99	44.4	
≥ 40	73	35.6		73	63.0		71	4.1	
Maitrise du français			0.644			0.060			0.006
<i>Non</i>	162	37.0		162	61.7		156	54.5	
<i>Oui</i>	88	34.1		88	54.5		84	35.7	
Statut marital			0.909			0.958			0.280
<i>Veuf</i>	49	30.6		49	59.2		47	44.7	
<i>Non-marié</i>	55	43.6		55	58.2		52	40.4	
<i>Marié</i>	145	34.5		145	59.3		140	51.	
Revenu mensuel (FCFA)			0.056			0.035			0.213
< 35,000	173	39,9		173	63.6		166	50.6	
≥ 35,000	77	24.7		77	49.4		74	41.9	
Source de revenu			0.020			0.048			0.517
<i>Direct, salarié</i>	44	20.5		44	45.5		43	41.9	
<i>Direct, non salarié</i>	149	37.6		149	61.1		143	49.7	
<i>Indirect</i>	50	44.0		50	66.0		47	48.9	

* Test association linéaire par linéaire

Tableau 3. Trajectoires nutritionnelles au cours des 12 premiers mois de TARVHA

	Modèle 1. IMC		Modèle 2. Hémoglobine		Modèle 3. Albumine	
	<i>Estimé (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>Estimé (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>Estimé (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Coefficients fixes						
Constante	9.01 (5.66; 12.37)	< 0.001	7.13 (5.64; 8.61)	< 0.001	1.80 (.45; 3.14)	0.009
Temps	0.60 (.47; .74)	0.001	0.41 (.29; .52)	< 0.001	0.55 (.45;.66)	< 0.001
Temps x temps	- 0.03 (-.04; -.02)	< 0.001	-0.16 (-.036; -.006)	0.001	-0.04 (-.05; -.03)	< 0.001
Sexe x temps	-				-	
Sexe (Femme)	1.87 (.80; 2.94)	0.001	-0.62 (-1.18; -.07)	0.026	-0.16 (-.59;.26)	0.452
Age	0.06 (.01; .11)	0.016	0.002 (-.022; .027)	0.819	-0.02 (-.040;-.002)	0.075
Revenue à T0 (≥ 35000 FCFA)	1.07 (.09; 2.05)	0.033	0.34 (-.13; .81)	0.151	-	
Maitrise du français	-		-		0.52 (.16;.89)	0.005
IMC à T0	-		0.12 (.06; .18)	< 0.001	0.07 (.03;.12)	0.003
Albumine à T0	0.32 (.06; .58)	0.018	0.14 (.01; .26)	0.030	-	
Hémoglobine à T0	0.41 (.18;.65)	< 0.001	-		0.089(-.006;.184)	0.065
CD4 à T0	0.004 (.000;.007)	0.028	0.0016 (-.0001;.003)	0.052	0.001 (-.000;.003)	0.090
	<i>Estimé (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>Estimé (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>Estimé (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Coefficients aléatoires						
Intercepte	9.90 ± 1.18		1.27 ± 0.24		0.71 ± .20	
Temps	0.33 ± .14		-		-	
Temps x temps	0.0011 ± .0009		-		-	

Annexe 9. Résultats non-publiés des cohortes ATARAO et ANRS 1290/1215 : *Progression et déterminants du statut nutritionnel au cours du suivi*

A. Cohorte ATARAO

1. IMC

Figure 1. Graphiques box plot de l'IMC aux temps de suivi

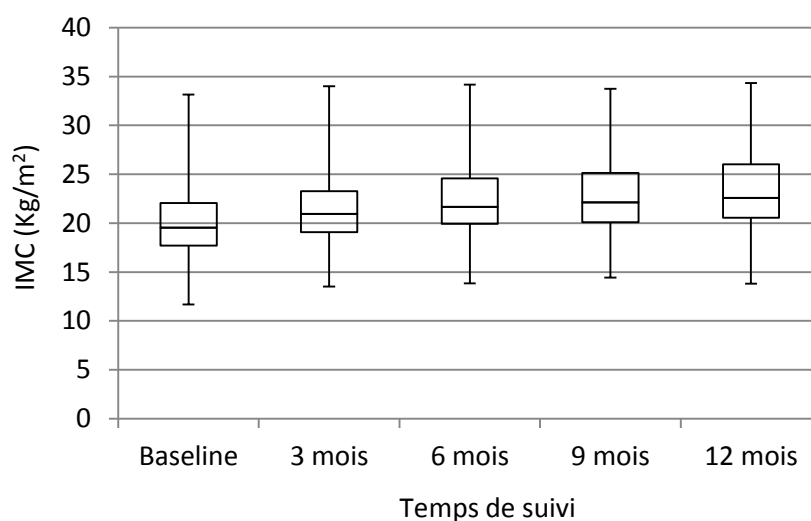


Figure 2. Valeurs prédites versus valeurs observées de l'IMC

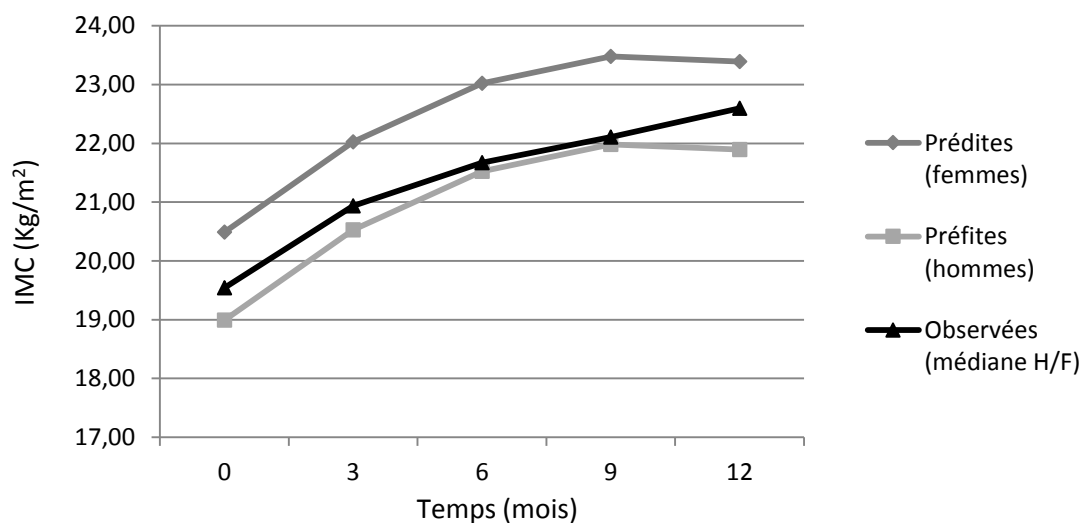
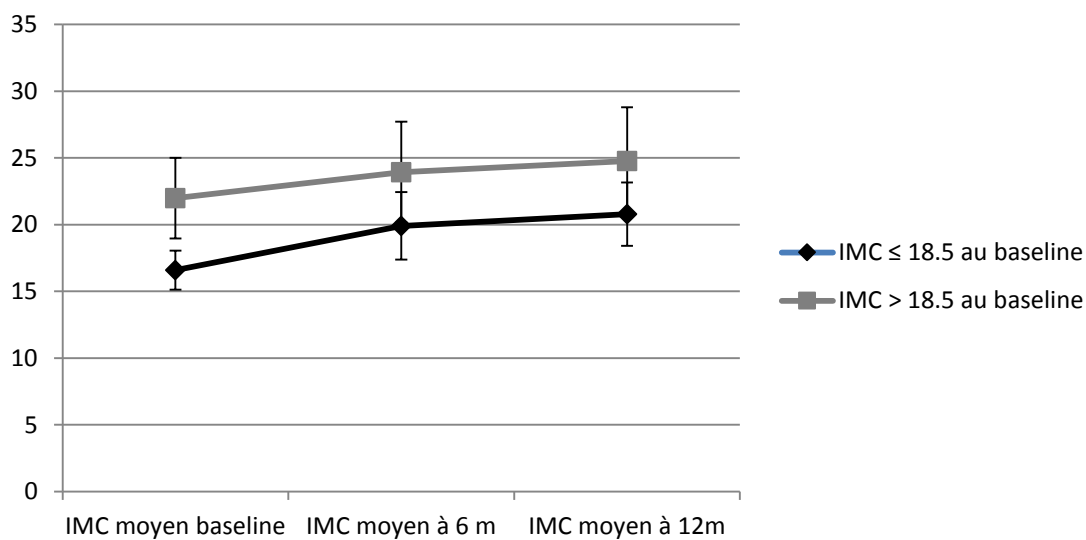


Tableau 1. IMC moyen selon statut nutritionnel à la mise sous traitement

	IMC moyen baseline	IMC moyen à 6m	IMC moyen à 12m
IMC ≤ 18.5 au baseline	16.60 ± 1.46	19.91 ± 2.53	20.79 ± 2.37
IMC > 18.5 au baseline	21.98 ± 3.02	23.94 ± 3.78	24.77 ± 4.03

Figure 3. Progression moyenne de l'IMC selon le statut nutritionnel à l'initiation



2. Hémoglobine

Figure 4. Graphiques box plot des niveaux d'hémoglobine aux temps de suivi

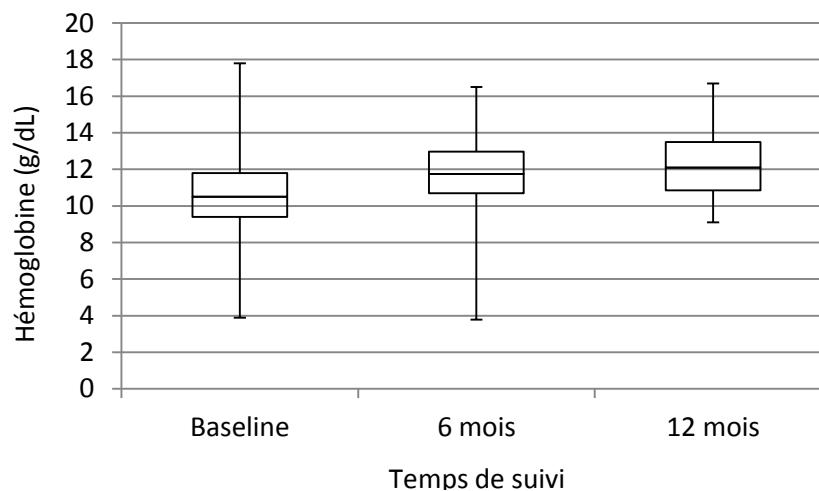


Figure 5. Valeurs prédites versus valeurs observées de l'hémoglobine

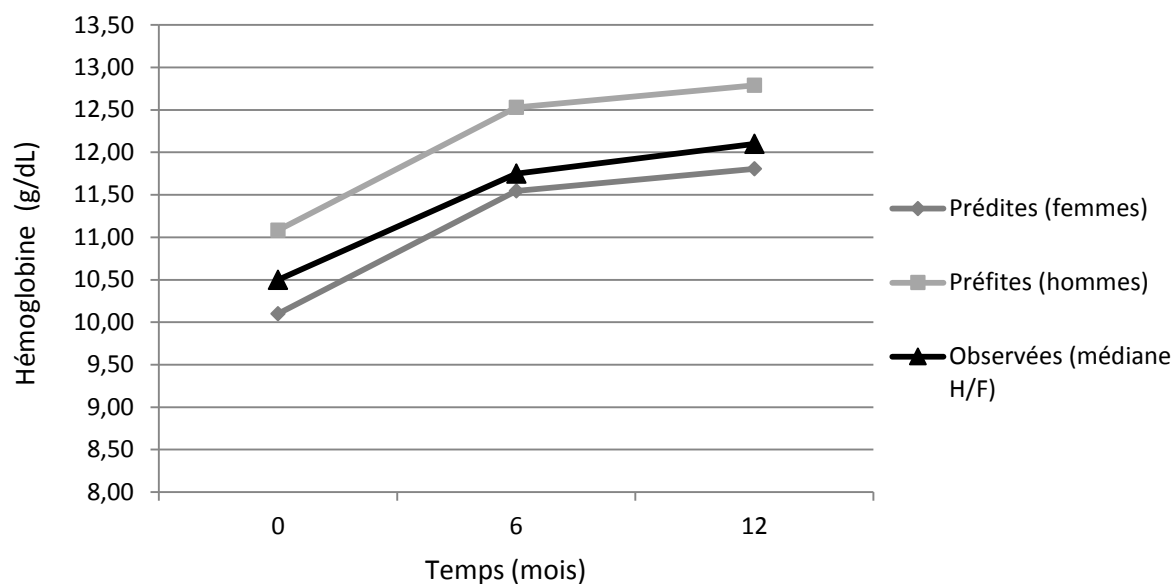
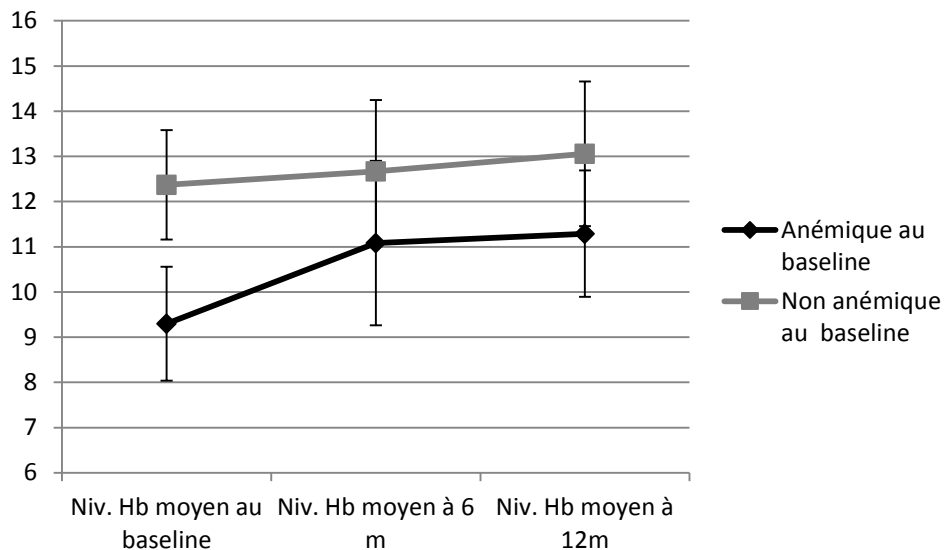


Tableau 2. Niveaux d'hémoglobine moyens selon statut nutritionnel à la mise sous traitement

	Niv. Hb moyen au baseline	Niv. Hb moyen à 6 m	Niv. Hb moyen à 12m
Anémique au baseline	9.30 ± 1.26	11.08 ± 1.82	11.29 ± 1.40
Non anémique au baseline	12.37 ± 1.21	12.67 ± 1.58	13.06 ± 1.60

Figure 6. Progression moyenne des niveaux d'hémoglobine selon le statut nutritionnel à l'initiation



3. Albumine

Figure 7. Graphiques box plot des niveaux d'albumine aux temps de suivi

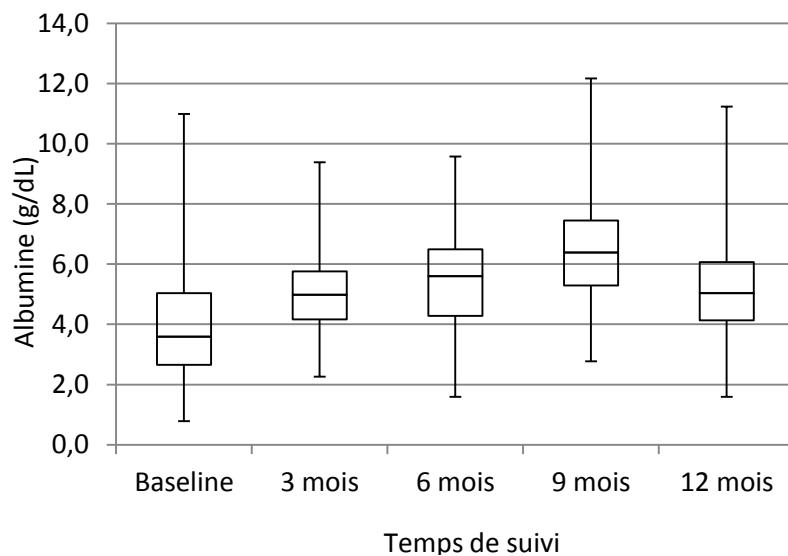


Figure 8. Valeurs prédites versus valeurs observées de l'albumine

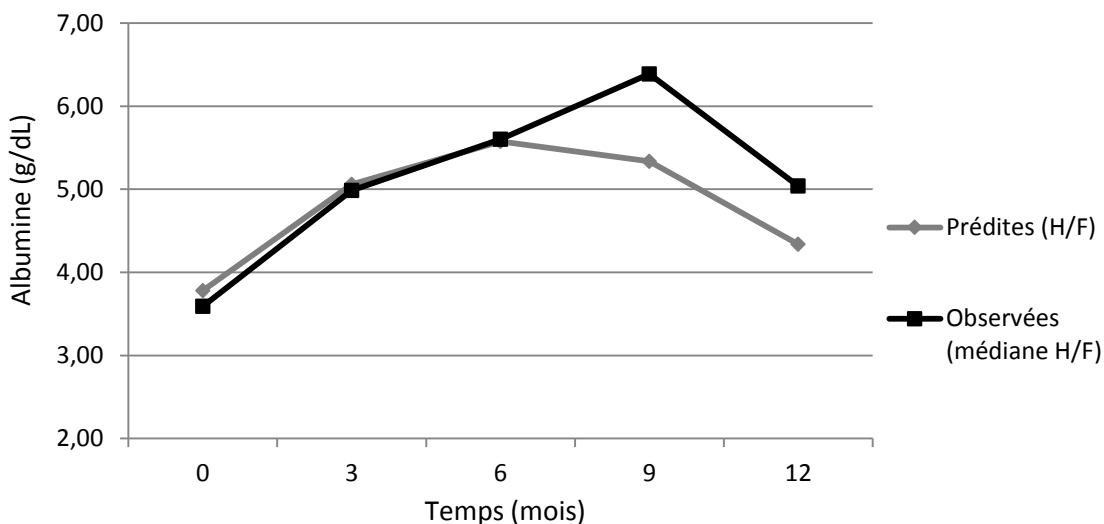


Tableau 3. Niveau d'albumine moyen selon statut nutritionnel à la mise sous traitement

	Niv. ALB au baseline	Niv. ALB à 6m	Niv. ALB à 12m
HypoALB au baseline	2,52 ± 0,66	4,99 ± 1,39	4,71 ± 1,32
Non hypoALB au baseline	5,13 ± 1,34	6,00 ± 1,52	5,61 ± 1,83

Figure 9. Progression moyenne des niveaux d'albumine selon le statut nutritionnel à l'initiation

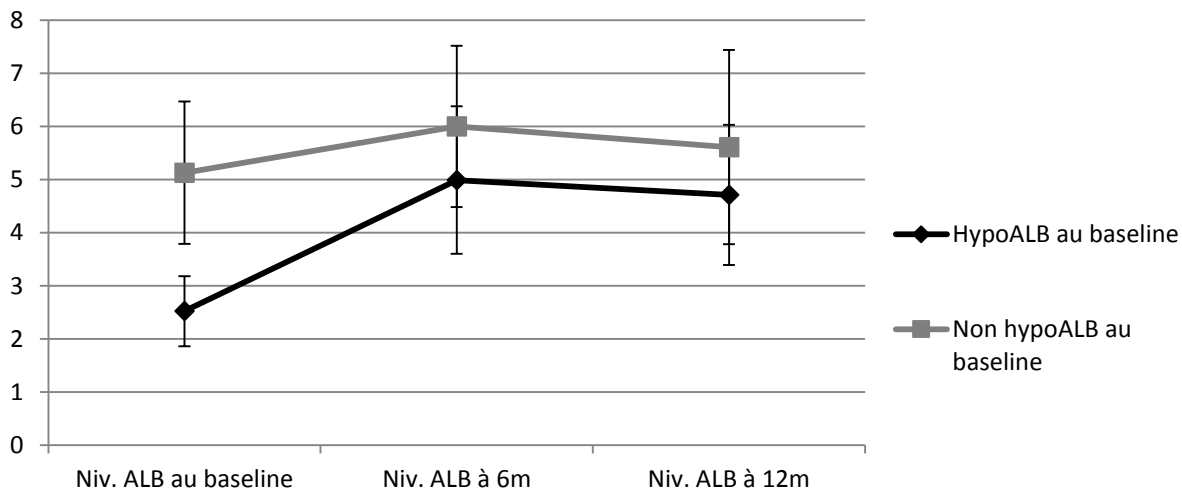


Tableau 4. Caractéristiques nutritionnelles et immunologiques des participants selon leur statut nutritionnel à **6 mois**

	IMC < 18.5	IMC > 18.5	p	Hb < 11	Hb > 11	p	ALB < 3.5	ALB > 3.5	p
Anémie baseline	57.9 %	53.8 %	0.74	83.9 %	42.6%	< 0.001	75.0 %	51.2%	0.194
Anémie à 12m	33.3 %	21.4 %	0.52	46.2%	13.6 %	0.036	50.0 %	23.8 %	0.409
HypoALB baseline	36.8 %	46.0 %	0.45	53.3%	40.9%	0.259	85.7 %	42.5 %	0.026
HypoaALB à 12m	37.5 %	8.0 %	0.01	0	13.3	0.082	25.0 %	8.1 %	0.249
IMC < 18.5 baseline	84.2 %	28.1 %	< 0.001	41.9%	27.5%	0.155	37.5 %	30.3 %	0.671
IMC < 18.5 12m	54.5%	1.7 %	< 0.001	0	5.7 %	0.219	25.0 %	4.4 %	0.075
CD4 < 200 baseline	57.9 %	56.2 %	0.89	64.5%	52.2%	0.253	50.0 %	57.4 %	0.684
CD4 < 200 à 12m	36.4%	6.2 %	< 0.01	11.8 %	8.1 %	0.670	50.0 %	5.3 %	0.001

Tableau 5. Caractéristiques nutritionnelles et immunologiques des participants selon leur statut nutritionnel à **12 mois**

	IMC < 18.5	IMC > 18.5	p	Hb < 11	Hb > 11	p	ALB < 3.5	ALB > 3.5	p
Anémie baseline	40.0 %	52.6 %	0.442	86.7 %	35.7 %	0.001	53.8 %	49,0 %	0.743
Anémie à 6m	0.0 %	34.2 %	0.219	66.7 %	26.9 %	0.036	0.0 %	35.0 %	0.082
HypoALB baseline	70.0 %	31.3 %	0.013	40.0 %	26.2 %	0.320	30.8 %	29.7 %	0.937
HypoaALB à 6m	75.0	4.2 %	< 0.001	18.2 %	10.8 %	0.521	30.0 %	5.8 %	0.009
IMC < 18.5 baseline	50.0 %	40.6 %	0.563	40.0%	35.7 %	0.770	53.8 %	37.4 %	0.255
IMC < 18.5 6m	20.0 %	3.4 %	0.075	9.1 %	3.0 %	0.409	12.5 %	3.7 %	0.249
CD4 < 200 baseline	50.0 %	54.5 %	0.785	33.3 %	52.4 %	0.209	38.5	54.5 %	0.279
CD4 < 200 à 6m	22.2 %	12.5 %	0.414	9.1 %	14.7 %	0.638	0.0 %	16.0 %	0.175

1. IMC

Figure 1. Graphiques box plot de l'IMC aux temps de suivi

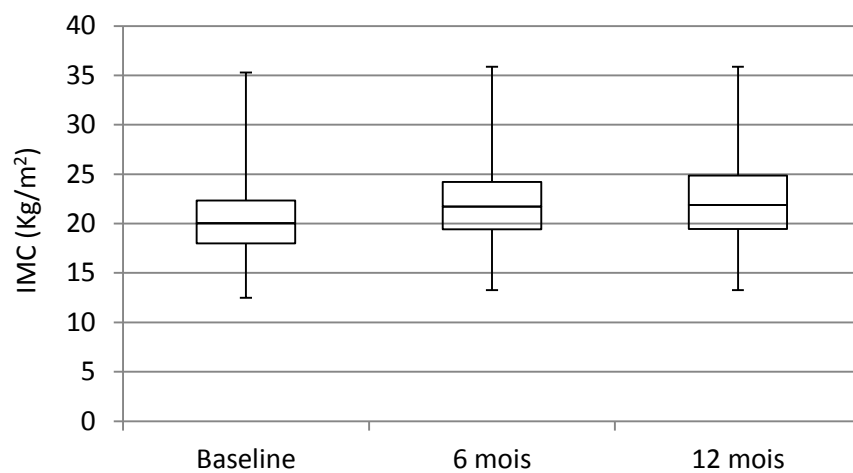


Figure 2. Valeurs prédites versus valeurs observées de l'IMC

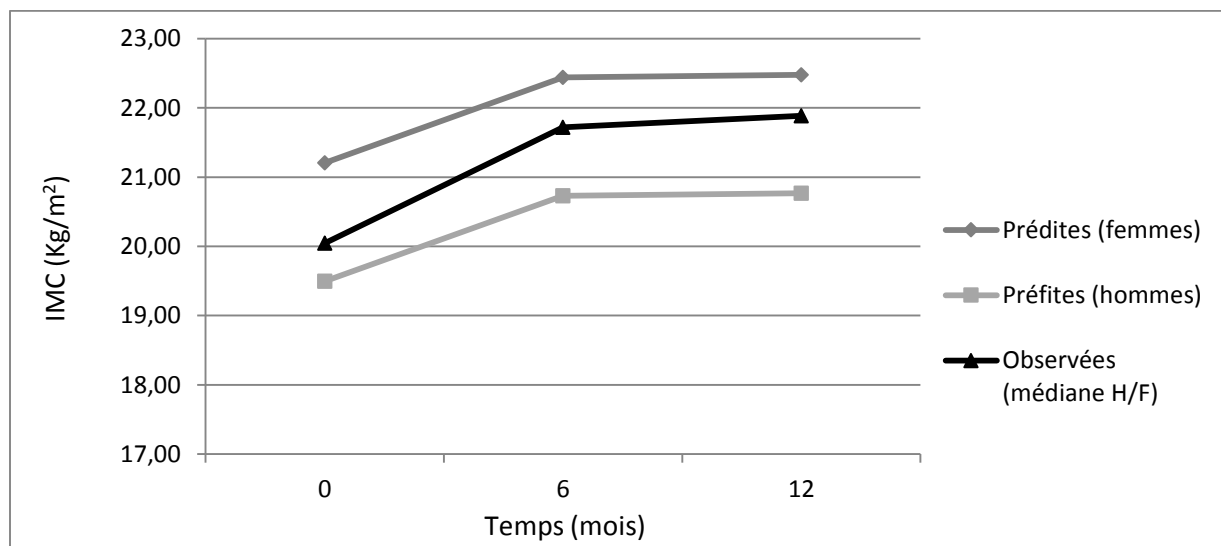
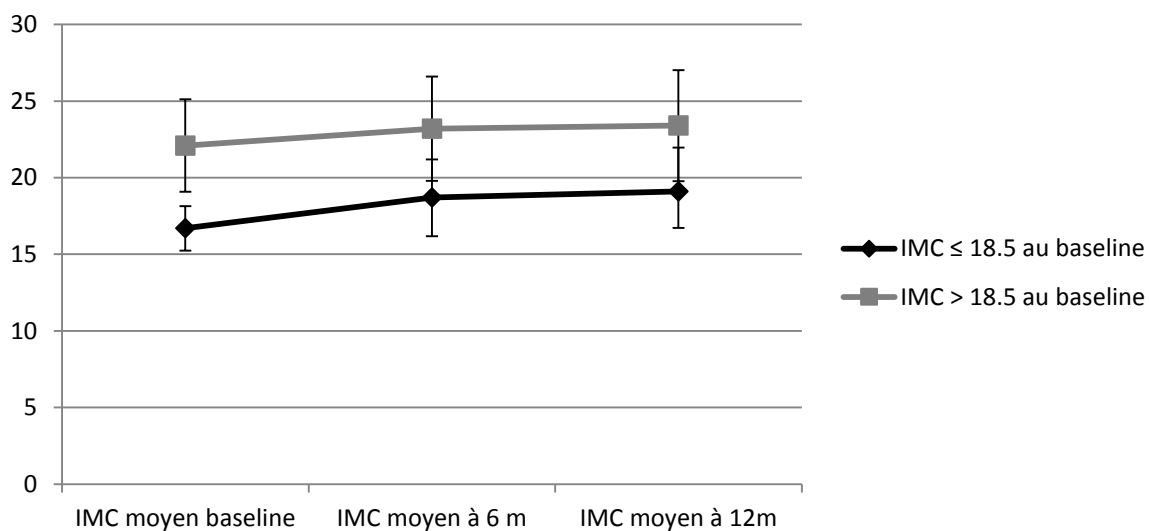


Tableau 1. IMC moyen selon statut nutritionnel à la mise sous traitement

	IMC moyen baseline	IMC moyen à 6m	IMC moyen à 12m
IMC ≤ 18.5 au baseline	16.67 ± 1.44	18.66 ± 2.49	19,12 ± 2.87
IMC > 18.5 au baseline	22.07 ± 3.02	23.25 ± 3.40	23.46 ± 3.62

Figure 3. Progression moyenne de l'IMC selon le statut nutritionnel à l'initiation du TARVHA



2. Hémoglobine

Figure 4. Graphiques box plot des niveaux d'hémoglobine aux temps de suivi

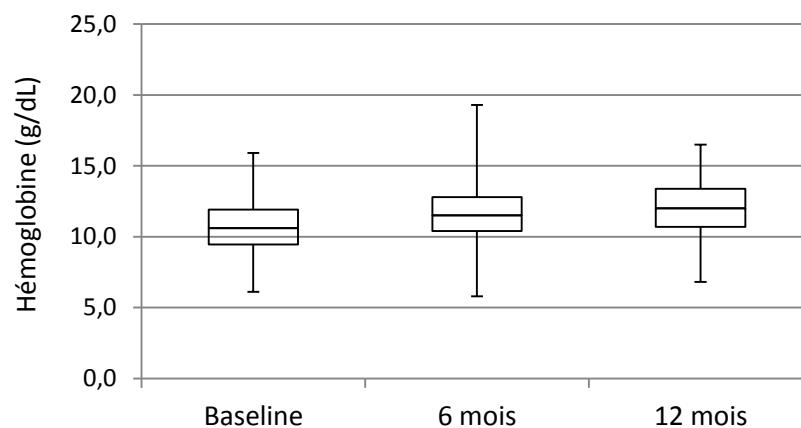


Figure 5. Valeurs prédites versus valeurs observées de l'hémoglobine

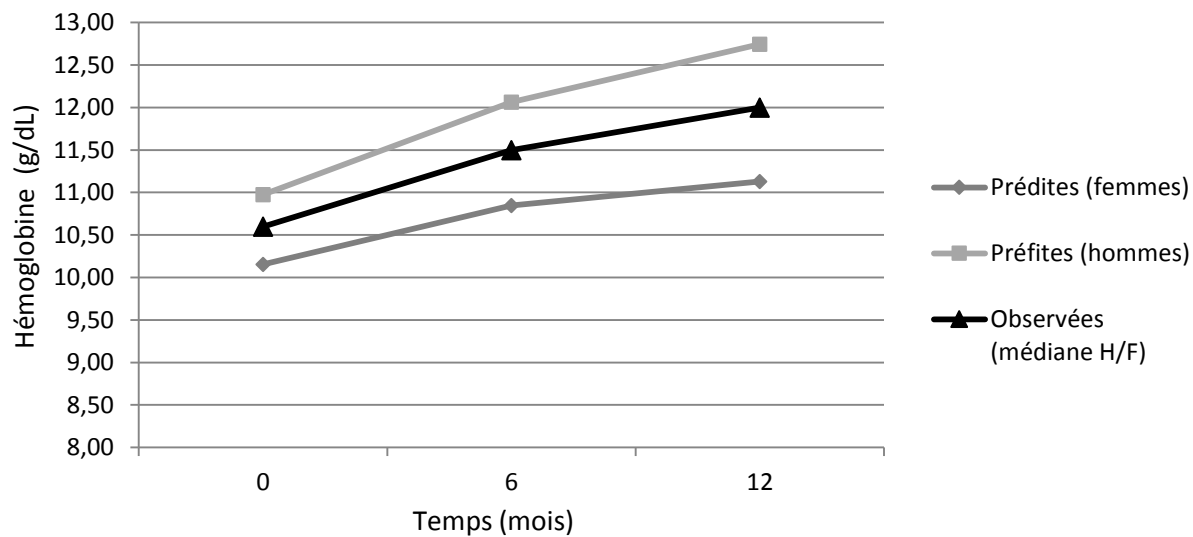


Tableau 2. Niveaux d'hémoglobine moyens selon statut nutritionnel à la mise sous traitement

	Niv. Hb moyen au baseline	Niv. Hb moyen à 6m	Niv. Hb moyen à 12m
Anémique au baseline	9.35 ± 1.09	11.04 ± 1.67	11.38 ± 1.81
Non anémique au baseline	12.29 ± 1.06	12.28 ± 1.60	12.75 ± 1.63

Figure 6. Progression moyenne des niveaux d'hémoglobine selon le statut nutritionnel à l'initiation du TARVHA

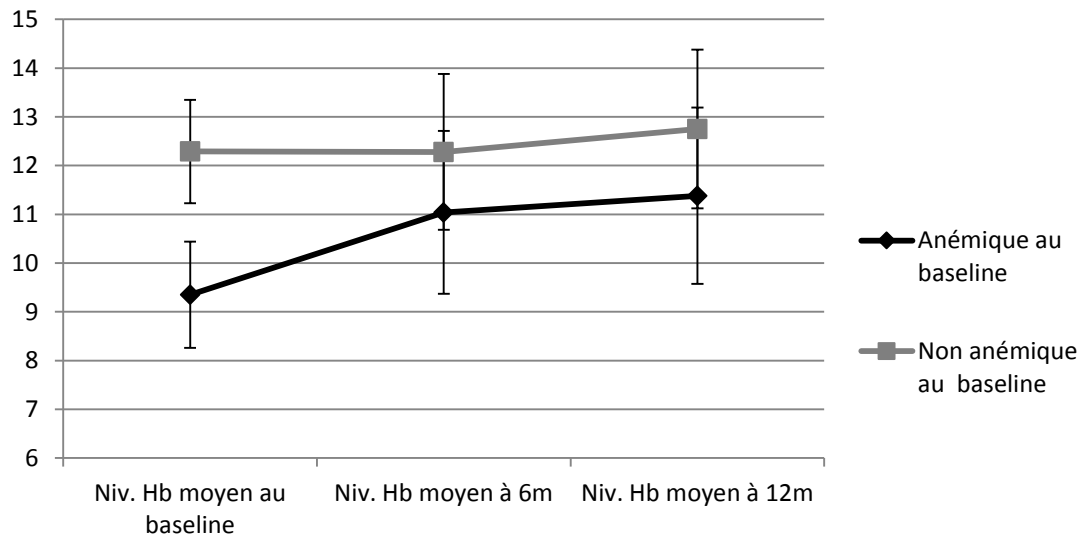


Tableau 3. Caractéristiques nutritionnelles et immunologiques des participants selon leur statut nutritionnel à **6 mois**

	IMC < 18.5	IMC > 18.5	p	Hb < 11	Hb > 11	p
Anémie baseline	63.8 %	55.9 %	0.317	77.5 %	45.4 %	< 0.001
Anémie à 12m	40.0 %	28.5 %	0.177	53.4 %	16.3 %	< 0.001
IMC < 18.5 baseline	83.3 %	17.0 %	< 0.001	30.4 %	27.1 %	0.563
IMC < 18.5 12m	76.7 %	5.5 %	< 0.001	18.5 %	19.6 %	0.841
CD4 < 200 baseline	64.6 %	71.4 %	0.352	71.3 %	67.0 %	0.449
CD4 < 200 à 12m	28.1%	23.9 %	0.621	24.3 %	26.4 %	0.738

Tableau 4. Caractéristiques nutritionnelles et immunologiques des participants selon leur statut nutritionnel à **12 mois**

	IMC < 18.5	IMC > 18.5	p	Hb < 11	Hb > 11	p
Anémie baseline	54.5 %	58.9 %	0.592	83.1 %	42.6 %	< 0.001
Anémie à 6m	33.3 %	34.9 %	0.841	63.5 %	22.8 %	< 0.001
IMC < 18.5 baseline	73.3 %	19.2 %	< 0.001	25.4 %	27.4 %	0.756
IMC < 18.5 6m	75.0 %	5.0 %	< 0.001	21.5 %	14.1 %	0.177
CD4 < 200 baseline	71.1 %	68.1 %	0.698	69.3 %	69.5 %	0.982
CD4 < 200 à 6m	41.7 %	39.7 %	0.832	45.6 %	37.6 %	0.293

Annexe 10. Résultats non-publiés des cohortes ATARAO et ANRS 1290/1215 : *Fonction immunologique selon le profil nutritionnel et trajectoire immunologique*

A. Analyses conjointes

Tableau 1. Facteurs associés à l'immunosuppression à la mise sous traitement chez les patients des cohortes ATARAO et ANRS 1290/1215[‡]

	CD4 < 200		
	N	%	P*
Sexe			.014
<i>Homme</i>	238	71.8	
<i>Femme</i>	376	62.2	
Age			.036
< 25	45	51.1	
25-29	102	67.6	
30-39	248	63.7	
≥ 40	219	70.8	
Maitrise du français*			0.238
Non	162	61.1	
Oui	88	53.4	
Revenu mensuel (FCFA)*			0.400
< 35000	173	56.6	
≥ 35000	77	62.3	
Source de revenus*			0.751
Direct, salarié	44	56.8	
Direct, non salarié	149	57.7	
Indirect	50	60.0	
BMI (kg/m²)			< .001
≤ 16	63	79.4	
16-18.5	125	73.6	
18.5-25	326	62.9	
≥25	50	47.0	
Hémoglobine (g/dl)			< .001
< 8 g/dl	46	80.4	
8-9.5 g/dl	107	69.2	
9.5-11 g/dl	207	72.9	
> 11 g/dl	248	6.5	
Albumine (g/dl)*			0.032
≤2.5	52	55.8	
2.5-3.5	63	73.0	
3.5-4.2	38	71.1	
>4.2	87	58.3	

‡ Analyses faites sur les données combinées des cohortes ATARAO et ANRS 1290/1215

* Analyses faites uniquement à l'aide des données de la cohorte ATARAO

Tableau 2. Modélisation des trajectoires immunologiques en fonction des déterminants sociodémographiques et nutritionnels au moment de la mise sous traitement

	Modèle 1. CD4	
	<i>Estimé (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Coefficients fixes		
Constante	131 (111; 151)	< .001
Temps	31.3 (26.3; 36.3)	< .001
Temps x temps	- 1.56 (- 1.96; -1,15)	< .001
Sexe x temps	4.01 (1.11;6.91)	.007
Sexe (Femme)	32.3 (10.4; 52.2)	.004
Age	0.10 (-.15; .34)	.433
IMC à T0_centré	4.58 (1.66; 7.51)	.002
Hémoglobine à T0_centré	13.5 (7.7; 19.3)	< .001
	<i>Estimé (IC 95%)</i>	
Coefficients aléatoires		
Intercepte	12041 ± 1556	
Temps	1218 ± 325	
Temps x temps	7.6 ± 2.3	

B. Analyses par cohorte

Cohorte ATARAO

Tableau 3. Niveau de CD4 moyen selon statut immunologique à la mise sous traitement

	Niv. CD4 moyen au baseline	Niv. CD4 moyen à 6m	Niv. CD4 moyen à 12m
CD4 < 200 au baseline	79.1 ± 61.7	281.4 ± 139.0	345.9 ± 185.2
CD4 ≥ 200 au baseline	304.4 ± 82.5	441.8 ± 184.8	481.8 ± 206.4

Figure 1. Niveaux moyens de CD4 au cours du suivi

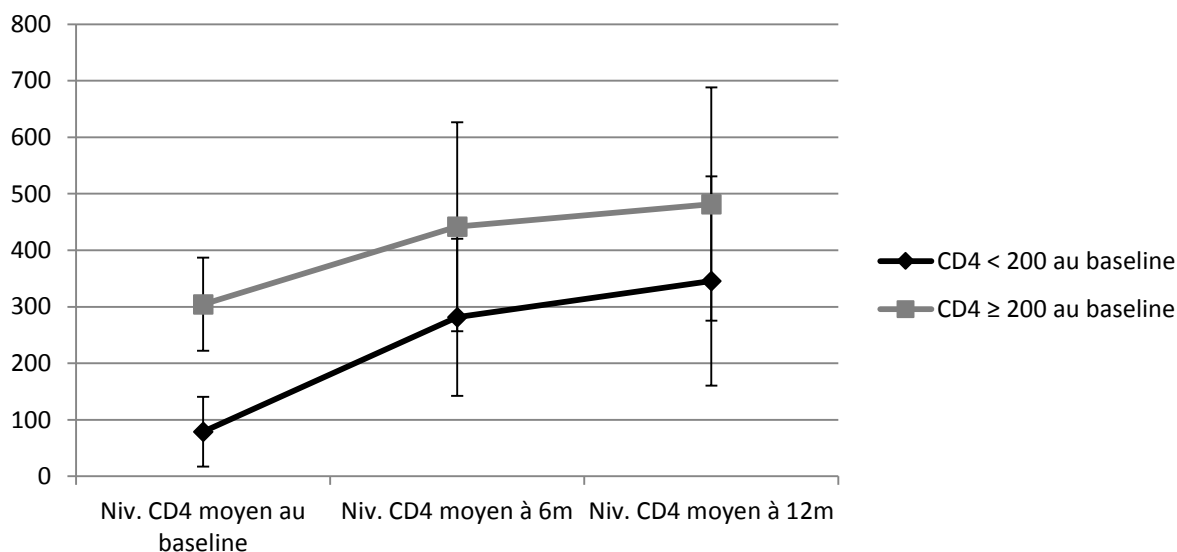


Tableau 4. Caractéristiques nutritionnelles et immunologiques des participants selon leur statut immunologique à 12 mois

	CD4 < 200	CD4 > 200	p
Anémie baseline	60.0 %	52.9 %	0.671
Anémie à 6 mois	40.0 %	30.6 %	0.670
IMC < 18.5 baseline	40.0 %	32.0 %	0.610
IMC < 18.5 à 6 mois	44.4 %	8.4 %	0.002
HypoALB baseline	20.0 %	44.6 %	0.136
HypoALB à 6mois	33.3 %	2.7%	0.001
CD4 < 200 baseline	90.0 %	45.6 %	0.008
CD4 < 200 à 6 mois	75.0 %	9.8%	< 0.001

Tableau 5. Niveau de CD4 moyen selon statut immunologique à la mise sous traitement

	Niv. CD4 moyen au baseline	Niv. CD4 moyen à 6m	Niv. CD4 moyen à 12m
CD4 < 200 au baseline	83.5 ± 59.9	202.2 ± 108.2	262.9 ± 132.7
CD4 ≥ 200 au baseline	288.5 ± 88.7	411.2 ± 201.9	458.4 ± 193.1

Figure 2. Niveaux moyens de CD4 au cours du suivi

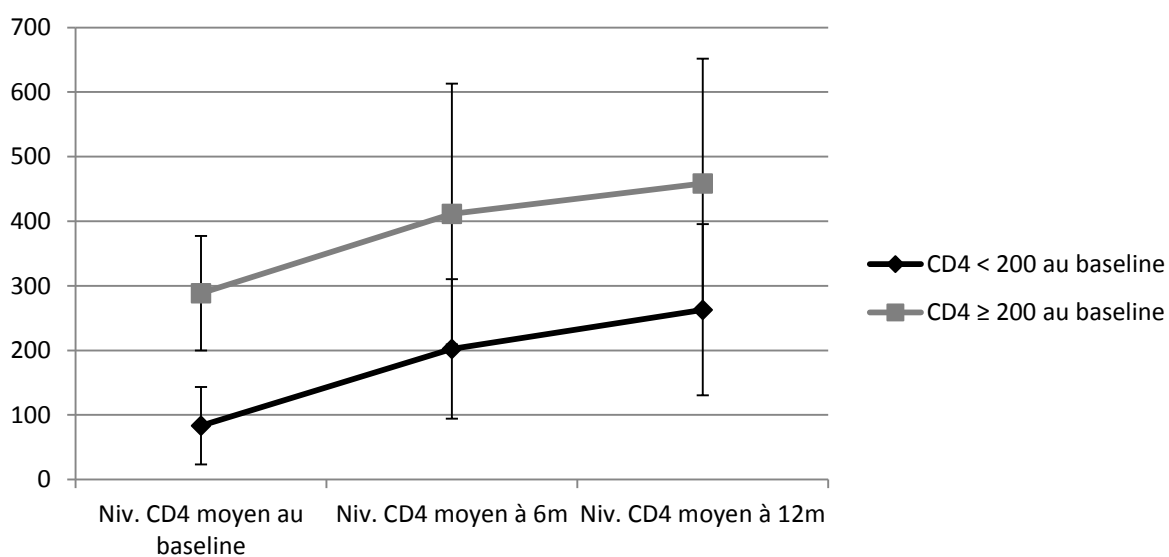


Tableau 6. Caractéristiques nutritionnelles et immunologiques des participants selon leur statut immunologique à 12 mois

	CD4 < 200	CD4 > 200	p
Anémie baseline	51.7 %	53.1 %	0.847
Anémie à 6 mois	31.5 %	34.0 %	0.738
IMC < 18.5 baseline	29,8 %	29.6 %	0.984
IMC < 18.5 à 6 mois	20.9 %	17.6 %	0.621
CD4 < 200 baseline	94.8 %	60.0 %	< 0.001
CD4 < 200 à 6 mois	79.5 %	26.7 %	< 0.001