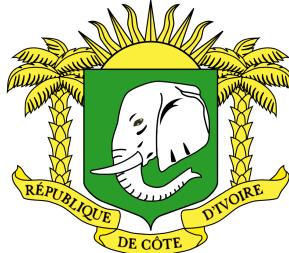


RÉPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE



*Union - Discipline - Travail*

Ministère de l'Économie, du Plan et  
du Développement



École Nationale Supérieure de  
Statistique et d'Économie  
Appliquée

Ministère de la santé, de l'hygiène  
publique et de la couverture maladie  
universelle



Programme ANRS Coopération  
Côte d'Ivoire

---

## FACTEURS ASSOCIES A LA PRISE DE POIDS CHEZ LES PATIENTS SOUS BITHERAPIE DANS L'ESSAI MODERATO

---

Auteur :

Crépin MEDEHOUI  
Élève ingénieur statisticien économiste

Encadrant :

Dr. Fatoumata FADIGA  
Chef de projet International de MODERATO

### Composition du jury

Dr Rosine MOSSO, Enseignant-Chercheur, ENSEA - Abidjan  
Dr Raïmi FASSASSI, Enseignant-Chercheur, ENSEA - Abidjan  
Dr Boris BAFFO, Enseignant-Chercheur, ENSEA - Abidjan

*Mémoire professionnel soumis à l'ENSEA d'Abidjan pour l'obtention du diplôme d'Ingénieur  
Statisticien Économiste*

Septembre 2025



---



# **Facteurs associés à la prise de poids chez les patients sous bithérapie dans l'essai MODERATO**

Par

**Crépin MEDEHOUIН**  
*Élève ingénieur statisticien économiste  
en dernière année de formation*

Pour

**l'obtention du diplôme**  
*d'Ingénieur Statisticien Économiste*

Mémoire professionnel

au sein du

Programme ANRS Coopération Côte d'Ivoire

## DÉDICACES

*A toute ma famille*

## DÉCHARGE

**L**es affirmations, interprétations et conclusions exprimées dans le présent document sont celles de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement les vues de l'École Nationale Supérieure de Statistique et d'Économie Appliquée (ENSEA) d'Abidjan ni celles du Programme ANRS Coopération Côte d'Ivoire.

Signé : C.M.

Date : 17 octobre 2025

## REMERCIEMENTS

**A**u terme de ce travail, nous tenons à manifester nos sincères gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de notre formation et à la rédaction de ce mémoire.

Nous adressons particulièrement nos remerciements :

- au Dr Raoul MOH, Directeur exécutif du Programme PAC-CI et Coordinateur MODERATO, pour nous avoir permis de réaliser ce stage au sein de sa structure et pour son encadrement particulier;
- au Dr Fatoumata FADIGA, mon encadrante (Chef de projet International), pour sa disponibilité et ses conseils précieux tout au long de ce travail;
- au Dr Serge NIANGORAN, biostatisticien à PAC-CI, pour son aide précieuse dans la modélisation du thème traité.

Par ailleurs, nous tenons à remercier tout le corps professoral et administratif de l'ENSEA, et en particulier :

- le Dr Hugues KOUADIO, Directeur Général de l'ENSEA, pour le cadre de formation offert;
- le Dr Romaric COULIBALY, Directeur des Études de la filière ISE, pour sa discipline et son engagement, qui ont contribué au bon déroulement de la formation.

Nos remerciements vont également à :

- nos géniteurs, Bertin MEDEHOUIN et Antoinette ASSIBA, pour leur amour et leurs efforts inlassables en faveur de l'avenir de leurs enfants;
- tous les camarades de la 36<sup>e</sup> promotion des ISE de l'ENSEA, pour leur sens de la fraternité et leur soutien à tous égards;
- Mademoiselle Espérance BALLOVI, pour son soutien moral.

Crépin MEDEHOUIN

ENSEA d'Abidjan  
17 octobre 2025

## AVANT-PROPOS

L'École Nationale Supérieure de Statistique et d'Économie Appliquée (ENSEA) d'Abidjan est un établissement public national dont la vocation est d'assurer la formation des statisticiens. Centre d'Excellence Africaine de la Banque Mondiale, elle jouit d'une solide réputation dans ses domaines de compétences qui, du reste, lui sont spécifiques : Économie, Méthodes statistiques, notamment les méthodes quantitatives. Cette formation qui allie théorie et pratique, est délivrée à travers des filières distinctes dont la division des Ingénieurs Statisticiens Économistes (ISE).

Au cours de leur formation, les élèves ISE sont appelés à effectuer un stage d'application obligatoire de quatre mois à la fin de la troisième année aussi bien dans les institutions internationales que dans le secteur privé, public et parapublique. Ce stage a essentiellement pour but de les aider à mettre en pratique des volets importants des enseignements théoriques reçus et à s'imprégner des réalités du milieu professionnel. Il est assorti de la rédaction d'un mémoire de stage.

C'est dans ce cadre que nous avons été appelé à effectuer notre stage sur la période allant du 05 mai au 05 septembre 2025 au sein du Programme ANRS Coopération Côte d'Ivoire. Durant ce séjour, nous nous sommes, non seulement, imprégné du fonctionnement de cette structure, mais nous avons également eu la chance de travailler sur le thème : « Facteurs associés à la prise de poids chez les patients sous bithérapie dans l'essai MODERATO. »

La réalisation de cette étude n'a pas connu d'entraves majeures. Elle a été facilitée par la disponibilité de notre encadrant et de tous les cadres de la structure qui n'ont ménagé aucun effort pour nous assurer un meilleur cadre et des conditions de travail optimales.

# SOMMAIRE

DÉDICACES	i
DÉCHARGE	ii
REMERCIEMENTS	iii
AVANT-PROPOS	iv
SOMMAIRE	v
SIGLES ET ACRONYMES	vi
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	viii
RÉSUMÉ	ix
ABSTRACT	x
PRESENTATION DU CADRE DE STAGE	xi
INTRODUCTION	1
1 APPROCHE CONCEPTUELLE ET REVUE DE LITTÉRATURE	5
2 PRÉSENTATION DES DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE	12
3 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSIONS	23
CONCLUSION	37
BIBLIOGRAPHIE	xiii
ANNEXE	xviii
TABLE DES MATIERES	xxix

## SIGLES ET ACRONYMES

<b>Sigle</b>	<b>Signification</b>
<b>AFD</b>	Agence Française de Développement
<b>ANRS</b>	Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales
<b>ARV</b>	Antirétroviral
<b>ATV/r</b>	Atazanavir/ritonavir
<b>CD4</b>	Lymphocytes T CD4+
<b>CV</b>	Charge Virale
<b>DTG</b>	Dolutégravir
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>ENSEA</b>	École Nationale Supérieure de Statistique et d'Économie Appliquée
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INI</b>	Inhibiteur de l'Intégrase
<b>INTI</b>	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>INNTI</b>	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>IP</b>	Inhibiteur de la Protéase
<b>IRD</b>	Institut de Recherche pour le Développement
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONUSIDA</b>	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
<b>PAC-CI</b>	Programme ANRS Coopération Côte d'Ivoire
<b>PVVIH</b>	Personne Vivant avec le VIH
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
<b>TARV</b>	Traitemen Antirétroviral
<b>TAF</b>	Ténofovir Alafénamide
<b>TDF</b>	Ténofovir Disoproxil Fumarate
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>3TC</b>	Lamivudine

## LISTE DES TABLEAUX

2.1 Critères d'inclusion dans l'essai MODERATO . . . . .	13
2.2 Présentation des variables de l'étude . . . . .	15
3.1 Caractéristiques des participants en analyse univariée et bivariée . . . . .	24
3.2 Caractéristiques des participants selon le sexe . . . . .	25
3.3 Résultats du modèle linéaire mixte hétérogène pour le poids . . . . .	28
A1 Critères de non-inclusion dans l'essai MODERATO . . . . .	xviii
A2 Pourcentage de patients ayant pris au moins 5 % de poids . . . . .	xix
A3 Évolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité entre J0 et S96 . . . . .	xix
A4 Comparaison des résultats des modèles mixtes (avant et après nettoyage des données) . . . . .	xxiii

## LISTE DES FIGURES

2.1 Schéma de suivi de l'essai MODERATO . . . . .	14
3.1 Variation moyenne du poids depuis l'inclusion (kg) . . . . .	26
3.2 Courbe de Kaplan-Meier . . . . .	30
3.3 Modèle de Cox multivarié . . . . .	31
A1 Résumé des valeurs manquantes . . . . .	xx
A2 Résumé des valeurs manquantes après imputation . . . . .	xx
A3 Poids observé vs Poids prédit à la semaine 96 . . . . .	xxi
A4 Résultat du modèle linéaire à effet mixte . . . . .	xxii
A5 Normalité des résidus . . . . .	xxiv
A6 Normalité des effets aléatoires . . . . .	xxv
A7 Performance du modèle mixte . . . . .	xxv
A8 Évolution individuelle de chaque patient selon le bras . . . . .	xxvi
A9 Modèle sans pente aléatoire vs avec pente . . . . .	xxvi
A10 Modèle de Cox multivarié . . . . .	xxvii
A11 Test des risques proportionnels (Schoenfeld) . . . . .	xxvii
A12 Hypothèse de log linéarité . . . . .	xxviii

## RÉSUMÉ

Dans cette étude, nous avons analysé et déterminé les facteurs associés à la prise de poids chez des personnes vivant avec le VIH sous bithérapie, dans le cadre de l'essai MODERATO, le premier essai d'allègement thérapeutique mené en Afrique subsaharienne. L'étude, conduite en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso et au Cameroun, a inclus 480 adultes dont 320 patients répartis aléatoirement dans les deux groupes de bi-thérapie : Dolutégravir + Lamivudine (DTG+3TC) et Atazanavir/ritonavir + Lamivudine (ATV/r+3TC), et suivis pendant 96 semaines.

Pour répondre à notre problématique liée à la prise de poids des patients, nous avons appliqué deux approches statistiques. Un modèle linéaire mixte a permis d'analyser l'évolution du poids au fil du temps, tandis qu'un modèle de régression de Cox à risques proportionnels a été utilisé pour identifier les facteurs associés à un événement clinique défini par une prise de poids d'au moins 5% par rapport au poids initial.

Les résultats de l'étude ont montré que le régime à base de Dolutégravir (DTG+3TC) est associé à une prise de poids significativement plus importante que le régime à base d'Atazanavir/ritonavir (ATV/r+3TC). La vitesse de prise de poids était estimée à 553 grammes chaque 100 jours sous DTG+3TC, contre 360 grammes chaque 100 jours sous ATV/r+3TC, soit une différence annuelle d'environ 704,45 grammes. L'analyse multivariée du modèle de Cox a révélé trois principaux facteurs de risque de prise de poids ( $\geq 5\%$ ). Premièrement, le sexe féminin, avec un risque 52% plus élevé que celui des hommes. Deuxièmement, un faible poids initial, car chaque kilogramme supplémentaire réduit le risque de 2%, ce qui confirme l'hypothèse d'un « retour à la santé » chez les patients initialement maigres. Enfin, la localisation géographique, les patients suivis au Burkina Faso ayant un risque 40% plus élevé que ceux suivis en Côte d'Ivoire, ce qui suggère l'influence de facteurs locaux.

Ces résultats soulignent l'importance d'une approche de médecine personnalisée pour les populations à risque, notamment les femmes et les patients de faible poids initial, surtout lorsqu'ils sont traités par DTG. Cette stratégie proactive est essentielle pour prévenir les complications cardiométaboliques à long terme tout en maintenant les excellents résultats virologiques de ces schémas thérapeutiques allégés.

**Mots-clés :** VIH, bithérapie, dolutégravir, atazanavir, prise de poids, Afrique de l'Ouest.

## ABSTRACT

In this study, we examined the factors associated with weight gain among people living with HIV receiving dual therapy, as part of the MODERATO trial, the first therapeutic simplification trial conducted in Africa. The study, carried out in Côte d'Ivoire, Burkina Faso, and Cameroon, included 320 patients randomly assigned to two groups : Dolutegravir + Lamivudine (DTG+3TC) and Atazanavir/ritonavir + Lamivudine (ATV/r+3TC), and followed over a period of 96 weeks.

To address this issue, we applied two statistical approaches. A linear mixed model was used to analyze weight changes over time, while a Cox proportional hazards regression model was implemented to identify factors associated with a clinical event defined as a weight gain of at least 5% from baseline.

The study results showed that the Dolutegravir-based regimen (DTG+3TC) was associated with a significantly greater weight gain than the Atazanavir/ritonavir-based regimen (ATV/r+3TC). The rate of weight gain was estimated at 553 grams per 100 days under DTG+3TC, compared to 360 grams per 100 days under ATV/r+3TC, corresponding to an annual difference of approximately 704.45 grams. The multivariate Cox model analysis identified three main risk factors for rapid weight gain ( $\geq 5\%$ ). First, female sex, with a 52% higher risk compared to men. Second, low baseline weight, as each additional kilogram reduced the risk by 2%, supporting the "return to health" hypothesis among initially underweight patients. Finally, geographical location : patients followed in Burkina Faso had a 40% higher risk than those followed in Côte d'Ivoire, suggesting the influence of local factors.

These findings highlight the importance of a personalized medicine approach, with enhanced metabolic monitoring for at-risk populations, particularly women and patients with low baseline weight, especially when treated with DTG. Such a proactive strategy is essential to prevent long-term cardiometabolic complications while maintaining the excellent virological outcomes of these simplified therapeutic regimens.

**Keywords :** HIV, dual therapy, dolutegravir, atazanavir, weight gain, West Africa.

# **PRESENTATION DU CADRE DE STAGE**

## **1.1 Historique**

L'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) a été fondée en 1992 par le gouvernement français dans le but de promouvoir et de coordonner la recherche sur le VIH/SIDA. Dans une dynamique d'internationalisation de la recherche, l'ANRS a établi plusieurs « sites de recherche » à l'étranger, en collaboration étroite avec les autorités sanitaires locales. Le programme PAC-CI / site ANRS Côte d'Ivoire a été mis en place en 1994, et officiellement structuré en 1996 par une convention multipartite signée entre le ministère ivoirien en charge de la Santé, le ministère de l'Économie et des Finances, le ministère français de la Coopération et l'ANRS. Cette convention fixait deux objectifs majeurs :

- La formation du personnel de santé aux méthodes de recherche médicale appliquées au VIH/SIDA ;
- La conduite de recherches médicales visant à produire des résultats directement utiles aux personnes vivant avec le virus.

Initialement constituée sous forme de Groupement d'Intérêt Public (GIP), l'agence a été intégrée en janvier 2012 à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), tout en conservant une autonomie fonctionnelle. Jusqu'en 2023, huit sites ANRS étaient actifs dans le monde, notamment au Brésil, au Burkina Faso, au Cambodge, au Cameroun, en Côte d'Ivoire, en Égypte, au Sénégal et au Vietnam.

## **1.2 Cadre constitutionnel actuel**

En 2010, les partenaires ivoiriens et français, estimant le bilan du programme PAC-CI positif, ont décidé de renforcer leur collaboration en révisant la convention initiale de 1996. Cette révision, signée en février 2010, a élargi le cercle des signataires. Côté ivoirien, elle a été cosignée par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique, le ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA, ainsi que le ministère de l'Économie et des Finances. Du côté français, l'Inserm, l'ANRS, l'Université de Bordeaux 2 et l'Ambassade de France en Côte d'Ivoire y ont pris part. Par ailleurs, cette nouvelle convention a étendu les missions du programme PAC-CI, dont l'objectif ne se limitait plus à la recherche sur le VIH/SIDA, mais s'ouvrait désormais à d'autres maladies infectieuses.

En janvier 2023, le programme PAC-CI a été signataire de «PRISME-CI» : Plate-forme de recherche en santé mondiale. La nouvelle convention cadre de PRISME-CI se situe clairement dans la continuité des deux conventions PAC-CI précédentes (1996 et 2010), mais fait évoluer le programme sur trois points importants. D'abord, la plateforme PRISME-CI adopte une orientation résolument axée sur la Santé Mondiale, traduisant la volonté conjointe des partenaires français et ivoiriens d'élargir leur stratégie à une approche globale, interdisciplinaire et mondialisée, notamment en intégrant la perspective « One Health ». Bien que les maladies infectieuses restent au cœur du programme, une ouverture progressive vers certaines pathologies non infectieuses est envisagée. Ensuite, l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) rejoint officiellement les partenaires du programme, renforçant ainsi sa dimension scientifique et internationale. Enfin, la convention PRISME-CI consolide la plateforme collaborative d'ingénierie scientifique Bordeaux-Abidjan, connue sous le nom de MEREVA. Déjà à l'origine de nombreux succès du programme PAC-CI, cette plateforme experte dans le montage et la gestion de projets de recherche multinationaux devient désormais une structure ouverte et visible à l'extérieur, après avoir longtemps fonctionné comme un outil technique interne.

# INTRODUCTION

## Contexte et justification

Découvert en 1983 par des chercheurs français de l’Institut Pasteur (BARRÉ-SINUSSI et al., 1983), le virus de l’immunodéficience humaine (VIH) s’est rapidement imposé comme l’un des plus grands défis sanitaires du XXe siècle. Dès les premières années, l’épidémie a révélé son caractère multidimensionnel, touchant non seulement la santé publique, mais aussi les sphères sociale, économique et politique à l’échelle mondiale. Face à une maladie incurable et hautement stigmatisée, la communauté scientifique s’est mobilisée pour étudier les mécanismes de l’infection, faciliter son dépistage et développer des traitements. En 1985, l’azidothymidine, un inhibiteur de la transcriptase inverse, marque une avancée majeure en devenant le premier traitement contre le VIH (MITSUYA et al., 1985). Bien que prometteuse, cette monothérapie à l’azidothymidine présentait une efficacité limitée pour contrôler durablement l’infection et, à fortes doses, entraînait souvent des effets secondaires graves chez les patients (FISCHL et al., 1987). Néanmoins, cette avancée a jeté les bases pour de nouvelles classes thérapeutiques, parmi lesquelles figurent notamment les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéase, intervenant à différents stades du cycle viral pour en inhiber la prolifération. À partir de 1995, le traitement du VIH va s’appuyer sur une approche par trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique (KATZENSTEIN, 1997). Officiellement, l’Organisation mondiale de la Santé (OMS) formule en 2004 des recommandations, actualisées en 2006, établissant la trithérapie comme traitement de première intention contre le VIH (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Aujourd’hui, la pharmacopée antirétrovirale, enrichie depuis 2007 par l’introduction des inhibiteurs d’intégrase (LEFEUVRE & APAIRE-MARCHAIS, 2022), propose des options thérapeutiques variées, alliant simplicité et meilleure tolérance (PALICH, 2021b). Ces progrès ont transformé le pronostic du VIH, permettant un contrôle durable de la charge virale et faisant de cette infection, dans de nombreux contextes, une maladie chronique avec laquelle il est possible de vivre. Selon les dernières estimations de l’Organisation des Nations Unies pour la lutte contre le Sida (ONUSIDA) et de l’OMS publiées en 2023, le nombre de décès liés au SIDA a été réduit de 69 % depuis le pic de 2004 et on estime également une baisse de nouvelles infections au VIH survenues à travers le monde en 2022 de 53% par rapport au pic de 2,8 millions

atteint en 1997 (ONUSIDA, 2023). Ces chiffres s'inscrivent dans la dynamique portée par l'ONUSIDA, qui vise à éliminer le sida comme menace pour la santé publique d'ici 2030. L'objectif repose sur la stratégie dite « 95-95-95 », qui vise à ce que 95% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique, que 95% de celles-ci bénéficient d'un traitement antirétroviral, et que 95% des patients traités présentent une charge virale indéetectable.

Malgré ces avancées thérapeutiques majeures, les antirétroviraux, bien qu'efficaces contre la réPLICATION virale, ne parviennent pas à éradiquer le virus en raison de son intégration dans les réservoirs cellulaires. Le traitement antirétroviral doit être poursuivi à vie pour maintenir une charge virale indéetectable, prévenir la progression vers le sida, et limiter le risque de transmission. Cette chronicité du traitement impose une observance rigoureuse et une attention particulière à la tolérance à long terme (PALICH, 2021a). Face à ces défis, l'avenir du traitement s'oriente vers des schémas thérapeutiques allégés, moins toxiques et plus simples à suivre, notamment à travers des régimes de bi-thérapie, des formes à libération prolongée ou injectables.

À ce jour, les avancées récentes en matière d'allègement thérapeutique ont conduit à plusieurs options scientifiquement validées. Parmi celles-ci, les formes injectables intramusculaires à administration mensuelle ou bimestrielle ont démontré leur efficacité clinique (SWINDELLS et al., 2020), tout comme les stratégies d'administration intermittente (4 à 5 jours par semaine), actuellement en cours d'évaluation et susceptibles d'être intégrées aux futures recommandations thérapeutiques (PALICH, 2021a). De même, diverses bithérapies combinant un inhibiteur de protéase boosté (IP/r) ou un inhibiteur d'intégrase (INI) avec un inhibiteur nucléosidique ou non nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI ou INNTI) ont prouvé leur efficacité et sont désormais reconnues dans les recommandations internationales (LLIBRE et al., 2018 ; VAN WYK et al., 2020). Bien que ces stratégies innovantes connaissent une large adoption dans les pays du Nord, leur mise en œuvre reste limitée dans les pays du Sud. C'est donc dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des bithérapies dans notre contexte africain que s'inscrit l'essai clinique MODERATO, premier essai d'allègement en bithérapie conduit sur le continent africain<sup>1</sup>. Mené en Afrique de l'Ouest et centrale (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire), cet essai clinique randomisé de non-infériorité avait pour objectif de vérifier si une bithérapie de maintenance (DTG+3TC ou ATV/r+3TC) était aussi efficace, après 96 semaines, que la poursuite de la trithérapie de référence de l'OMS (TDF+3TC+EFV ou DTG+3TC+TDF) chez des patients déjà en succès virologique depuis au moins deux ans.

Cependant, bien que cette stratégie d'allègement thérapeutique présente des avantages significatifs en termes de simplification des schémas posologiques et d'amélioration de la tolérance, elle soulève également de nouvelles préoccupations. Un effet indésirable émergent a été observé ces dernières années au sein de la classe

1. <https://vih.org/vih-et-sante-sexuelle/20250722/premier-essai-dallegement-en-bitherapie-en-afrigue-essai-anrs-moderato/>

des inhibiteurs d'intégrase (INI), notamment avec le dolutégravir (DTG) : une prise de poids excessive et inattendue durant le traitement (MENARD et al., 2017; WATERS et al., 2023). Les conséquences de cette prise de poids sur les risques métaboliques et cardiovasculaires restent encore mal établies (BOURGI et al., 2020), alimentant un débat entre deux interprétations : d'un côté, celle d'un simple « retour à la santé », et de l'autre, celle d'un effet secondaire potentiellement néfaste pouvant accroître le risque cardiovasculaire. Il convient toutefois de souligner que le DTG est généralement prescrit dans le cadre de traitements combinés incluant d'autres antirétroviraux, dont l'implication dans la prise de poids reste encore insuffisamment explorée (TARAMASSO et al., 2020). Par ailleurs, bien que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cette prise de poids demeurent mal élucidés, certaines caractéristiques propres aux personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont déjà été associées à une prise de poids : un faible taux de CD4 (BAKAL et al., 2018; W. D. VENTER et al., 2019), une charge virale élevée (SAX et al., 2020; W. D. VENTER et al., 2019), un indice de masse corporelle (IMC) initial faible (TARAMASSO et al., 2017) ainsi que le sexe féminin (BAKAL et al., 2018; SAX et al., 2020; W. D. VENTER et al., 2019).

Ainsi, comprendre les facteurs associés à cette prise de poids dans notre étude est essentiel pour garantir une prise en charge équilibrée, conciliant efficacité, tolérance et qualité de vie. La question centrale de cette étude peut dès lors être formulée ainsi : Quels sont les déterminants de la prise de poids chez les patients traités par bithérapie dans le cadre de l'essai MODERATO ? Pour cerner l'ensemble des éléments autour de cette préoccupation, les questions de recherche formulées dans le cadre de notre étude sont les suivantes :

- La prise de poids observée diffère-t-elle selon le type de bithérapie administrée (DTG+3TC vs. ATV/r+3TC) ?
- Quels facteurs individuels et cliniques expliquent les variations pondérales chez les patients recevant soit DTG+3TC, soit ATV/r+3TC ?

## Objectifs de l'étude

L'objectif général est d'étudier les facteurs associés à la prise de poids observée chez les patients vivant avec le VIH recevant la bithérapie dans l'essai clinique MODERATO.

De façon spécifique, nous cherchons à :

*OBS<sub>1</sub>* : Comparer la prise de poids entre les différents bras de bithérapie (DTG/3TC et ATV/r + 3TC) ;

*OBS<sub>2</sub>* : Identifier les facteurs de risque associés à un gain de poids d'au moins 5%.

## **Hypothèses**

$H_1$  : Les patients sous DTG + 3TC présentent une augmentation de poids significativement plus marquée que ceux traités par ATV/r + 3TC;

$H_2$  : Les femmes présentent une probabilité significativement plus élevée de connaître un gain de poids d'au moins 5% par rapport aux hommes.

## **Annonce du plan**

En vue d'atteindre les objectifs fixés, ce document est structuré en trois chapitres. Le premier chapitre introduit les concepts fondamentaux ainsi que le cadre empirique en lien avec la problématique étudiée. Le deuxième chapitre détaille la source des données mobilisées et la méthodologie adoptée pour l'analyse. Le troisième chapitre, quant à lui, présente les caractéristiques des patients inclus dans l'échantillon, expose les résultats empiriques issus des différents modèles estimés et propose une discussion.

## APPROCHE CONCEPTUELLE ET REVUE DE LITTÉRATURE

### 1.1 Définitions des concepts clés

Dans cette section, les concepts clés de l'étude sont définis pour faciliter la compréhension du travail.

#### VIH / SIDA

**Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)** : est un rétrovirus responsable de l'infection qui conduit à une dégradation progressive du système immunitaire humain. Ce virus attaque principalement les lymphocytes T CD4+, des cellules essentielles à la réponse immunitaire. Sans traitement, l'infection par le VIH affaiblit progressivement la capacité de l'organisme à lutter contre les infections et certaines formes de cancer.

**Le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA)** : désigne le stade avancé de l'infection à VIH, caractérisé par une chute sévère du nombre de lymphocytes CD4+ et l'apparition de maladies opportunistes ou de cancers liés à l'immunodépression. Le SIDA constitue la phase terminale de l'infection, qui peut être retardée ou évitée grâce à la mise en œuvre précoce et prolongée d'un traitement antirétroviral (TARV).

#### Lymphocytes T CD4

Les cellules CD4, aussi appelées lymphocytes T CD4, sont des globules blancs essentiels à la coordination de la réponse immunitaire. Le VIH cible spécifiquement ces cellules et les détruit progressivement, affaiblissant ainsi les défenses naturelles de l'organisme. Le nombre de CD4 par millimètre cube de sang (taux de CD4) est un indicateur important pour évaluer la progression de l'infection, déterminer le mo-

ment d'initier ou d'ajuster le traitement antirétroviral, et surveiller l'état immunitaire du patient.

## Charge virale

La charge virale correspond à la quantité de virus VIH présente dans le sang d'une personne infectée, généralement exprimée en copies d'ARN viral par millilitre (copies/ml). Elle constitue un indicateur central pour évaluer la progression de l'infection et l'efficacité du traitement antirétroviral (TARV).

## Traitement antirétroviral (TARV)

Le traitement antirétroviral (TARV) désigne l'ensemble des médicaments utilisés pour contrôler l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il vise à supprimer la réPLICATION virale, restaurer et préserver la fonction immunitaire, réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH, ainsi que prévenir la transmission du virus. Ces traitements sont administrés de façon prolongée, voire à vie, et leur optimisation est un enjeu majeur de santé publique.

## Contrôle virologique / Suppression virologique

Il s'agit de la réduction de la charge virale du VIH dans le sang à un niveau indétectable grâce à un traitement antirétroviral efficace. Cette suppression est généralement atteinte lorsque le nombre de copies du virus par millilitre de sang est inférieur au seuil de détection des tests disponibles (souvent < 50 copies/ml).

## Stratégie de maintenance

Une stratégie de maintenance s'inscrit dans une logique de continuité des soins chez les patients vivant avec le VIH après l'atteinte d'une suppression virologique efficace sous TARV. Elle vise à maintenir cette suppression à long terme avec un schéma thérapeutique optimisé, souvent plus léger ou mieux toléré.

## Prise de poids sous antirétroviraux

La prise de poids sous antirétroviraux désigne l'augmentation du poids corporel observée chez les personnes vivant avec le VIH après le début du traitement. Elle peut être bénéfique lorsqu'elle permet de retrouver un poids compatible avec une bonne santé. Cependant, lorsqu'elle dépasse certains seuils définis par l'indice de masse corporelle (IMC) ou par des gains pondéraux spécifiques, elle devient un facteur de risque pour des troubles métaboliques et cardiovasculaires. Par exemple, un gain de poids supérieur à 5-10% du poids initial ou un passage dans la catégorie surpoids ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) peut alerter sur un risque accru.

## 1.2 Revue de littérature

L'objectif ici est de faire un état des lieux des connaissances empiriques disponibles sur la problématique de la prise de poids chez les patients vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral (ARV)

### 1.2.1 Impact des classes d'antirétroviraux sur la prise de poids

La prise de poids chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitement antirétroviral (TAR) est devenue une préoccupation majeure depuis l'introduction des schémas thérapeutiques modernes. En particulier, les inhibiteurs de l'intégrase (INI) et le ténofovir alafénamide (TAF) ont été associés à des modifications pondérales notables. Plusieurs études récentes ont permis d'identifier une association significative entre certaines classes de molécules antirétrovirales et une prise de poids, indépendamment de la suppression virale.

#### ❖ Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Les inhibiteurs de l'intégrase, et tout particulièrement le dolutégravir (DTG), sont régulièrement associés à une prise de poids plus marquée chez les patients traités.

L'étude rétrospective de cohorte menée par BOURGI et al. (2020) a analysé l'impact des différentes classes d'antirétroviraux sur la prise de poids chez 1 152 patients n'ayant jamais reçu de traitement, aux États-Unis. Elle a comparé la variation de poids sur 18 mois entre trois types de régimes : ceux à base d'inhibiteurs de l'intégrase (INI : dolutégravir, elvitrégravir, raltégravir), d'inhibiteurs de la protéase (IP) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Grâce à des modèles linéaires à effets mixtes, les auteurs ont observé que le dolutégravir entraînait un gain moyen de 6,0 kg après 18 mois, soit plus du double des 2,6 kg constatés sous INNTI. Le raltégravir était associé à une prise moyenne de 3,4 kg, nettement plus élevée que celle observée avec l'elvitrégravir (0,5 kg). Ces résultats confirment l'hypothèse d'un effet significatif sur le poids des inhibiteurs de l'intégrase, en particulier du dolutégravir (DTG).

Ces résultats sont confirmés par TARAMASSO et al. (2020), qui s'inscrivent dans le débat sur la prise de poids excessive chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitements à base de dolutégravir (DTG). Bien que le DTG soit largement utilisé en première ligne pour son efficacité et sa bonne tolérance, des cas de prise de poids importante ont été signalés. Pour mieux comprendre ce phénomène, les auteurs ont analysé des données de la cohorte italienne SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals), incluant 713 adultes, naïfs ou expérimentés, ayant commencé un traitement à base de DTG entre 2014 et 2019. Les participants ont été suivis sur une médiane de 28 mois. En utilisant un modèle de Cox pour évaluer le risque de prise de poids supérieure à 10%, ils ont constaté que les combi-

naisons TAF/FTC+DTG et TDF/FTC+DTG étaient associées à un risque plus élevé, particulièrement pour TAF/FTC+DTG (HR=3,80) et, dans une moindre mesure, pour TDF/FTC+DTG (HR=1,92), comparativement à DTG+ABC/3TC. Ces résultats montrent que, si le DTG influence significativement le poids, la combinaison avec d'autres molécules, en particulier TAF/FTC, joue un rôle déterminant dans l'ampleur de cette prise de poids.

En Afrique, CALMY et al. (2020), à travers l'essai NAMSAL mené au Cameroun entre 2016 et 2021, ont étudié l'évolution du poids et des paramètres métaboliques chez des patients sous deux traitements : DTG + TDF/3TC et EFV 400 mg + TDF/3TC, sur une période de 48 semaines. Les résultats ont montré une prise de poids médiane de +5 kg avec le DTG, contre +3 kg avec l'EFV. De même, l'essai ADVANCE (2017-2018) (W. VENTER et al., 2020), mené en Afrique du Sud, a comparé les schémas DTG + TAF + FTC, DTG + TDF + FTC et EFV + TDF + FTC. Après 48 semaines, la prise de poids (incluant la masse maigre et la masse grasse) était plus importante dans le groupe TAF : +7,1 kg dans le groupe DTG + TAF + FTC, +4,3 kg dans le groupe DTG + TDF + FTC et +2,3 kg dans le groupe de soins standard. Ces résultats confirment que l'association du DTG avec le TAF favorise une prise de poids plus importante.

Toujours dans le contexte africain, ESBER et al. (2022) ont étudié l'effet du passage au traitement Ténofovir/Lamivudine/Dolutégravir (TLD) sur l'IMC des PVVIH dans quatre pays : Kenya, Ouganda, Tanzanie et Nigeria. L'étude a porté sur 2 950 personnes, dont 1 474 sont passées au TLD et ont été suivies pendant 6 mois. Les chercheurs ont utilisé des modèles de Cox pour estimer le risque de surpoids (IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) et des modèles mixtes pour suivre l'évolution du poids. Les résultats montrent que les patients sous TLD avaient un risque 1,77 fois plus élevé d'être en surpoids par rapport à ceux sous d'autres traitements. Et chez ces patients la prise de poids annuelle est passée de 0,35 kg avant le changement à 1,46 kg après, ce qui montre une augmentation nette du gain pondéral sous DTG.

## ❖ Autres classes : INNTI, INTI

Si les inhibiteurs de l'intégrase (INI) sont au cœur des préoccupations, d'autres classes d'antirétroviraux ont également un impact sur la prise de poids, bien que souvent moindre ou même inverse.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), et en particulier l'efavirenz (EFV), exercent un effet suppressif sur la prise de poids chez les personnes vivant avec le VIH. Autrement dit, les patients traités avec l'EFV tendent à maintenir un poids stable, voire à perdre légèrement du poids. De même, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), un inhibiteur nucléosidique plus ancien, est associé à un effet similaire de limitation du poids. Plusieurs études, dont celles de PATEL et MALVESTUTTO (2024) et ERLANDSON et al. (2021), montrent que le remplacement de l'EFV ou du TDF par des molécules plus récentes, comme le ténofovir alafénamide

(TAF) ou un inhibiteur de l'intégrase (INI), est souvent suivi d'une prise de poids rapide chez les patients. Inversement, certains essais de substitution, par exemple le passage du TAF au TDF, ont montré une perte de poids chez certaines populations, confirmant l'effet suppressif des anciennes molécules et suggérant que l'efavirenz pourrait agir en inhibant l'appétit ou en modifiant le métabolisme énergétique.

L'impact différentiel des nucléos(t)ides, notamment le remplacement du TDF par le TAF, a été aussi examiné par ANDO et al. (2021), qui, à travers des modèles à effets mixtes, montrent que les schémas contenant du TAF sont liés aux prises pondérales les plus élevées, tandis que ceux intégrant du TDF ou de l'abacavir (ABC) entraînent des augmentations plus modestes. La revue systématique de GUARALDI et al. (2023), fondée sur une analyse approfondie des études cliniques, désigne également le TAF comme un contributeur majeur aux effets métaboliques indésirables dans les traitements modernes. Ces résultats suggèrent des mécanismes métaboliques spécifiques liés au TAF bien que les voies exactes restent encore à élucider.

En somme, les études montrent que les inhibiteurs de l'intégrase (dolutégravir) et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (TAF) sont les classes d'antirétroviraux les plus souvent associés à une prise de poids chez les personnes vivant avec le VIH. Bien que les mécanismes précis restent partiellement inconnus, cette prise de poids peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques, ce qui souligne l'importance de surveiller régulièrement le poids et d'adapter les traitements selon les besoins individuels.

Par ailleurs, la prise de poids n'est pas uniquement déterminée par le type de traitement : des facteurs individuels, contextuels et géographiques peuvent également influencer l'évolution pondérale des patients.

### **1.2.2 Facteurs individuels, contextuels et géographiques influençant la prise de poids**

La prise de poids observée chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous thérapie antirétrovirale (TAR) ne peut être attribuée exclusivement aux effets pharmacologiques des antirétroviraux. En effet, plusieurs études mettent en évidence un ensemble de facteurs individuels, contextuels et géographiques jouant un rôle déterminant dans la variabilité des réponses pondérales.

#### **❖ Facteurs individuels**

Les caractéristiques propres aux patients vivant avec le VIH (PVVIH) jouent un rôle déterminant dans la variabilité de la prise de poids observée sous traitement antirétroviral (TAR). Les données issues d'études de cohorte et d'essais randomisés montrent que certains profils démographiques et cliniques sont plus à risque. SAX et al. (2020), dans une étude regroupant 5 680 participants, ont mis en évidence que

les femmes, les personnes d'origine africaine ou afro-américaine, ainsi que ceux présentant une charge virale élevée ou un taux de CD4 bas à l'initiation du traitement, prennent significativement plus de poids. De manière concordante, PATEL et MALVESTUTTO (2024) identifient comme facteurs prédictifs le sexe féminin, l'origine ethnique noire et un indice de masse corporelle (IMC) initialement bas. PATEL et MALVESTUTTO (2024) évoquent le phénomène de « return-to-health » pour expliquer pourquoi les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) initialement bas prennent plus de poids : leur organisme retrouve progressivement un équilibre métabolique et nutritionnel en réponse à la suppression virale.

D'autres facteurs individuels sont également impliqués, comme l'âge : ERLANDSON et al. (2021) rapportent que les patients de moins de 35 ans, en particulier ceux à faible IMC, présentent une prise pondérale plus marquée. Le mode de vie est aussi important : l'étude de KIM et al. (2022) en Corée du Sud montre que les patients physiquement inactifs ou très immunodéprimés ( $CD4 < 100$  cellules/mm<sup>3</sup>) présentent une prise de poids plus marquée.

### ❖ Facteurs contextuels et géographiques

Outre ces facteurs qui sont individuelles, le contexte dans lequel évoluent les patients influence fortement l'évolution pondérale sous TAR. Les conditions de vie, les pratiques de soins et l'état clinique initial jouent ici un rôle majeur. HUIS IN 'T VELD et al. (2015), dans une étude portant sur plus de 200 000 patients suivis dans des contextes à faibles ressources (Afrique subsaharienne et Asie-Pacifique), rapportent que les individus en mauvais état général au début du traitement, avec une faible hémoglobine, un stade clinique avancé de l'infection ou une malnutrition, ont tendance à prendre du poids rapidement, surtout au cours de la première année. Ce phénomène est souvent interprété comme une récupération nutritionnelle plus qu'un effet indésirable du traitement.

De même, l'étude d'ANDO et al. (2021) souligne que les patients asiatiques naïfs de traitement prennent du poids de façon significative, bien que les gains soient généralement moindres que ceux observés chez les patients d'autres origines ethniques. Ce constat suggère que la prise de poids dépend aussi du niveau de progression de la maladie au moment de l'initiation du traitement.

Enfin, les disparités régionales montrent que la géographie peut influencer la prise de poids chez les patients sous traitement antirétroviral. L'étude de HUIS IN 'T VELD et al. (2015) montre par exemple que les patients vivant en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale prennent significativement plus de poids que ceux d'Afrique australe ou d'Asie-Pacifique, malgré des schémas thérapeutiques comparables. Ces différences pourraient être liées à des habitudes alimentaires spécifiques, à un niveau de malnutrition initial différent ou à une accessibilité variable aux soins. ESBER et al. (2022) observent également ces différences significatives entre le Nigeria, la Tanzanie

et l'Ouganda. Les auteurs montrent une prise de poids plus importante chez les femmes au Nigeria et en Tanzanie par rapport aux femmes ougandaises après la transition vers un schéma à base de DTG.

En conclusion, la littérature montre que la prise de poids sous traitement antirétroviral est un phénomène multifactoriel. Les inhibiteurs de l'intégrase, et en particulier le dolutégravir, ainsi que inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (TAF), apparaissent comme les principaux facteurs pharmacologiques associés à une augmentation pondérale significative. Cependant, cette prise de poids n'est pas uniquement déterminée par le type de traitement : des facteurs individuels (sexe, origine ethnique, IMC initial, charge virale, le taux de CD4), contextuels (état clinique initial, accès aux soins, accompagnement nutritionnel) et géographiques (région, habitudes alimentaires, infrastructures sanitaires) modulent fortement les trajectoires pondérales individuelles. Ces résultats soulignent la nécessité d'une approche personnalisée dans la surveillance et la gestion métabolique des patients vivant avec le VIH, prenant en compte à la fois les caractéristiques du traitement et les spécificités individuelles et environnementales.

## PRÉSENTATION DES DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE

Dans ce chapitre, nous décrivons la source des données mobilisées dans le cadre de notre étude ainsi que la méthodologie employée pour déterminer les facteurs associés à la prise de poids dans l'essai MODERATO

### 2.1 Présentation des données

#### 2.1.1 Type de l'étude

L'essai ANRS MIE MODERATO<sup>1</sup> est un essai clinique randomisé, ouvert<sup>2</sup> et multicentrique, mené en Afrique de l'Ouest et Centrale (Burkina Faso, Cameroun et Côte d'Ivoire). Il a été conçu pour évaluer la non-infériorité d'une bithérapie de maintenance (DTG/3TC ou atazanavir boosté [ATV/r] + 3TC) par rapport à une trithérapie standard (3DR : ténofovir/3TC/éfavirenz, TLE, ou ténofovir/3TC/dolutégravir, TLD) chez des adultes vivant avec le VIH-1.

Les patients étaient sous traitement antirétroviral (TLE ou TLD) depuis au moins deux ans, sans antécédent d'échec virologique ni hépatite B, et avec un taux de CD4+ supérieur à 200/mm<sup>3</sup> à l'inclusion. L'objectif principal était le maintien d'une charge virale indétectable à S96 (<50 copies/ml).

À la semaine 96, la bithérapie s'est révélée virologiquement non inférieure à la trithérapie, avec des taux de succès élevés et une bonne tolérance clinique et biologique. Ces résultats soutiennent la récente recommandation de l'OMS, depuis le 20 juillet 2025, d'adopter la bithérapie DTG/3TC comme option de maintenance dans les pays à ressources limitées.

1. Premier essai d'allègement en bithérapie en Afrique

2. Un essai ouvert (ou open-label trial) est un type d'essai clinique où toutes les personnes impliquées savent quel traitement est administré.

## 2.1.2 Population d'étude

La population cible de cet essai comprenait 480 patients répondant aux critères d'inclusion présentés dans le Tableau 2.1. Ces participants ont été randomisés en trois groupes égaux selon un schéma d'allocation 1 :1 :1, avec 160 patients par bras de traitement. Le premier groupe a reçu la bithérapie DTG + 3TC, le deuxième groupe a suivi la bithérapie ATV/r + 3TC, tandis que le troisième groupe a été traité par la trithérapie standard, comprenant soit TDF + 3TC + EFV, soit DTG + 3TC + TDF.

TABLEAU 2.1 – Critères d'inclusion dans l'essai MODERATO

Nº	Critères d'inclusion
1	Infection documentée par le VIH-1.
2	Âge supérieur ou égal à la majorité légale dans le pays participant.
3	Numération des CD4 supérieure à 200 cellules/mm <sup>3</sup> à la pré-inclusion.
4	Traitements antirétroviraux de première ligne depuis au moins deux ans, selon l'un des régimes suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>— TDF+XTC+EFV (sans antécédent d'échec virologique) ;</li><li>— TDF+XTC+EFV suivi d'un switch vers DTG+XTC+TDF ;</li><li>— Traitement initial par DTG+XTC+TDF.</li></ul>
5	Au moins deux charges virales consécutives inférieures au seuil de détection, dont celle de pré-inclusion.
6	Pas d'antécédent d'échec virologique (CV $\geq$ seuil de détection ; tolérance de deux blips transitoires entre 50 et 200 copies/mL).
7	Consentement éclairé signé.
8	Pour les femmes en âge de procréer : engagement à utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée de l'étude.

Source : Protocole MODERATO, version 5.0

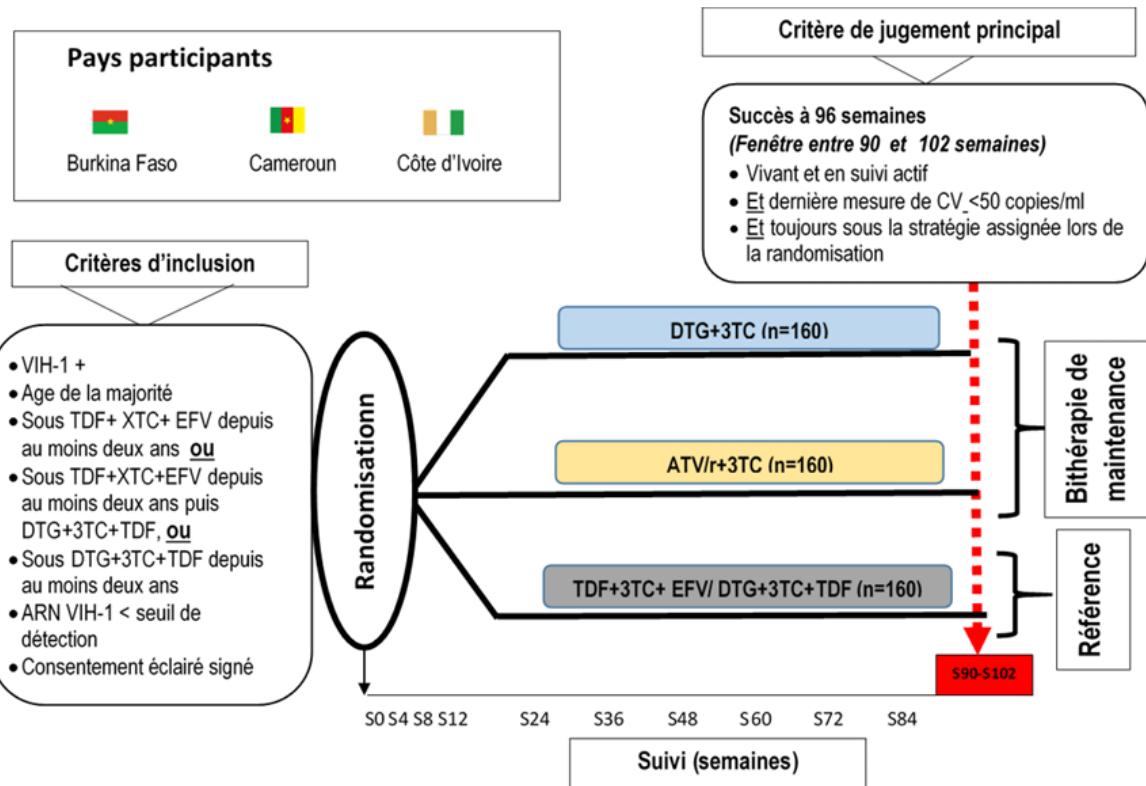
## 2.1.3 Schéma de suivi

L'étude s'est déroulée du 21 septembre 2020 au 5 février 2025. Le schéma de suivi de l'essai ANRS 12372 MODERATO (Figure 2.1) a été conçu pour évaluer, sur 96 semaines (clôture prévue à la semaine 100), l'efficacité, la tolérance, l'observance et l'impact global des différentes stratégies antirétrovirales. Chaque participant a bénéficié d'un suivi structuré, comprenant des consultations cliniques, des examens biologiques, des questionnaires auto-administrés et la collecte d'échantillons biologiques.

Le calendrier de suivi comporte douze visites programmées :

- Une visite de pré-inclusion (S-8) pour vérifier les critères d'éligibilité ;
- Une visite d'inclusion et de randomisation (J0) ;
- Dix visites de suivi aux semaines 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 84, 96 et 100.

FIGURE 2.1 – Schéma de suivi de l'essai MODERATO



*Source* : Protocole MODERATO, version 5.0

## 2.2 Présentation des principales variables d'intérêt de l'étude

Pour mener à bien notre étude, les principales variables de cette analyse sont consignées dans le tableau 2.2. Elles sont considérées comme pertinentes dans le cadre de cette analyse grâce au parcours de la littérature. Il s'agit de variables qui capturent à la fois les caractéristiques démographiques, cliniques, thérapeutiques et l'évolution temporelle des patients :

- **Pays** : Variable catégorielle indiquant le centre de suivi du patient. Elle permet de tenir compte des potentielles disparités géographiques entre la Côte d'Ivoire, le Burkina Faso et le Cameroun.
- **Sexe** : Le sexe est un facteur souvent rapporté comme associé à des différences dans la prise de poids sous traitement antirétroviral.
- **Âge** : L'âge peut influencer le métabolisme de base et est un facteur confondant important à contrôler.
- **Durée du traitement ARV** : Elle représente la durée écoulées depuis l'initiation du premier traitement antirétroviral jusqu'à l'inclusion dans l'essai. Cette variable permet d'évaluer l'impact de l'ancienneté du traitement.
- **Charge virale à l'inclusion** : Il s'agit de la dernière mesure de la charge virale

avant la randomisation. Un contrôle virologique strict était un critère d'inclusion, cette variable est donc attendue comme très faible.

— **Date des visites** : Variable de type date qui sert de base au calcul du temps écoulé depuis l'inclusion pour les analyses longitudinales et de survie.

— **Poids à chaque visite** : Il s'agit de la variable réponse principale de l'étude, utilisée pour modéliser l'évolution pondérale au cours du temps.

— **Régime ARV** : Le bras expérimental DTG + 3TC ou le bras comparateur ATV/r + 3TC. C'est la variable explicative centrale pour tester la différence de prise de poids entre les deux schémas thérapeutiques.

— **CD4 à l'inclusion** : Elle reflète l'état immunitaire du patient au moment de commencer la bithérapie dans l'essai.

— **Nadir des CD4** : Il s'agit du taux le plus bas de lymphocytes CD4 jamais enregistré dans le dossier médical du patient.

TABLEAU 2.2 – Présentation des variables de l'étude

Variable	Nature	Mesure
Pays	Catégorielle	1- Côte d'Ivoire; 2-Burkina Faso; 3-Cameroun
Sexe	Dichotomique	1-Masculin; 2-Féminin
Âge	Discrète	Années
Durée du traitement ARV	Continuе	Années
Charge virale à l'inclusion	Discrète	Copies/ml
Date des visites	Date	Année-Mois-Jour
Poids à chaque visite	Continuе	kg
Taille à chaque visite	Continuе	Mètre
Régime ARV	Dichotomique	1- bras (DTG + 3TC); 2- bras (ATV/r + 3TC)
CD4 à l'inclusion	Discrète	Cellules/mm <sup>3</sup>
Nadir CD4	Discrète	Cellules/mm <sup>3</sup>

Source : Données de l'essai MODERATO

## 2.3 Méthodologie de l'étude

La présente étude repose sur une approche quantitative combinant différentes méthodes statistiques adaptées aux données cliniques.

- **Analyse descriptive**

Une analyse descriptive a d'abord été réalisée pour caractériser les patients inclus, comprenant une approche univariée et bivariée. Dans l'analyse univariée, les variables quantitatives ont été résumées par la médiane, les premier et troisième

quartiles (Q1-Q3) et les valeurs minimale et maximale [Min-Max], tandis que les variables qualitatives ont été présentées en effectifs et pourcentages. L'analyse bivariée a comparé ces caractéristiques selon deux axes : d'une part entre les deux bras thérapeutiques (DTG+3TC vs ATV/r+3TC) pour vérifier l'équilibre initial entre les groupes, et d'autre part selon le sexe des participants. Pour cette comparaison selon le sexe, les variables continues (âge, poids, IMC, CD4, durée du TARV) ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney et sont présentées sous forme de médianes, tandis que les variables catégorielles (gain pondéral  $\geq 5\%$ , bras thérapeutique) ont été comparées par le test du Chi-carré et présentées en effectifs et pourcentages. Parallèlement, l'évolution du gain moyen de poids depuis l'inclusion (J0) a été calculée pour chaque bras thérapeutique à chaque visite (S4 à S96). À la semaine 96, un test t a été appliqué séparément dans chaque bras pour vérifier si la variation moyenne différait significativement de zéro, et la comparaison inter-bras a été réalisée à l'aide d'un test t de Student. Ces analyses descriptives visaient à identifier des disparités potentielles qui pourraient influencer la prise de poids et devoir être prises en compte dans les analyses multivariées ultérieures.

- **Analyse longitudinale via modèle linéaire mixte**

Pour étudier l'évolution longitudinale du poids et tenir compte des variations individuelles, un modèle linéaire mixte a été utilisé. Ce modèle permet d'inclure à la fois les effets fixes des variables explicatives (traitement, caractéristiques individuelles) et les effets aléatoires liés aux différences non observées entre patients, afin d'évaluer si le traitement par DTG + 3TC entraîne une prise de poids significativement plus importante que le traitement par ATV/r + 3TC.

- **Analyse de survie : prise de poids d'au moins 5%**

Enfin, pour identifier les facteurs associés à un gain de poids d'au moins 5%, une analyse de survie a été conduite. Dans une première étape, une analyse de Kaplan-Meier a été réalisée pour estimer la probabilité de rester en dessous du seuil de prise de poids, selon les différents bras de bithérapie. Les courbes de survie ont été comparées visuellement à l'aide du test du log-rank. Dans une seconde étape, un modèle de régression de Cox à risques proportionnels a été estimé pour identifier les facteurs associés à la survenue d'une prise de poids ( $\geq 5\%$ ). Ce modèle semi-paramétrique quantifie l'effet des covariables sur le risque instantané de prise de poids.

### 2.3.1 Modèle linéaire à effets mixtes

Le modèle linéaire mixte introduit par LAIRD et WARE (1982) est la méthode la plus utilisée pour étudier l'évolution d'un marqueur au cours du temps. Il consiste à prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées des sujets dans l'estima-

tion des paramètres de population, c'est à dire de l'évolution moyenne au cours du temps et de l'association avec des variables explicatives.

Dans notre population de  $N = 320$  patients, considérons le vecteur de réponses  $Y_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{in_i})$  correspondant aux  $n_i = 10$  mesures répétées du poids pour le patient  $i$  ( $J0, S4, S08, S12, S24, S34, S48, S72, S84, S96$ ). L'objectif est de modéliser simultanément l'évolution moyenne du poids selon le traitement et les trajectoires individuelles. Un effet aléatoire de pente, en plus de l'effet aléatoire d'interception, a été spécifié pour chaque patient, reflétant à la fois le niveau initial de poids (interception aléatoire) et la vitesse d'évolution individuelle au cours du temps (pente aléatoire). Cette spécification permet de mieux représenter l'hétérogénéité interindividuelle des trajectoires de poids.

### ❖ Spécification du modèle

La formulation générale du modèle linéaire mixte standard s'écrit de la manière suivante :

$$(2.1) \quad Y_{ij} = X'_{ij}\beta + b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + \epsilon_{ij} \quad \text{avec } b_i = (b_{0i}, b_{1i})' \text{ et } t_{ij} = \text{temps}$$

$$(2.2) \quad Y_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_i b_i + \epsilon_{ij} \quad \text{avec } \epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2) \text{ et } b_i \sim \mathcal{N}(0, B)$$

où  $X_{ij}$  est le vecteur de variables explicatives de dimension  $p$  pour la mesure  $j$  du patient  $i$ ,  $\beta$  est le  $p$ -vecteur des effets fixes ;  $Z_i = (1 \ t_{ij})$  est un sous-vecteur de  $X_{ij}$  de dimension 2. Les  $b_i$  sont des 2-valeurs d'effets aléatoire distribués identiquement et indépendamment suivant une loi normale d'espérance 0 et de matrice de variance-covariance  $B$ .

Nous considérons dans cette étude la formulation la plus générale admettant que les erreurs résiduelles sont corrélées en plus des effets aléatoires. Conditionnellement aux effets aléatoires, le modèle s'écrit sous forme vectorielle :

$$(2.3) \quad Y_i = X'_i\beta + Z'_i b_i + \epsilon_i \quad \text{avec } \epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i)$$

Et la formulation marginale est :

$$(2.4) \quad Y_i = X'_i\beta + \epsilon_i \quad \text{avec } \epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, V_i = Z_i B Z'_i + \Sigma_i)$$

L'erreur  $\epsilon_{ij}$  peut être la somme de termes, un processus gaussien autorégressif capturant la corrélation résiduelle entre les mesures successives de  $Y$  et une erreur de mesure indépendante. Dans ce modèle,  $X_i\beta$  représente le profil moyen pour la population des patients ayant les mêmes valeurs des variables  $X$ , les effets aléatoires représentent la tendance individuelle à long terme, l'erreur autorégressif représente les variations individuelles à court terme.

### ❖ Estimation des paramètres

Les paramètres du modèle linéaire mixte sont estimés par maximisation de la vraisemblance. La vraisemblance d'un modèle linéaire mixte (ou plus généralement d'un modèle multivarié normal) peut être obtenue en utilisant la formulation marginale du modèle  $Y_i = X'_i \beta + \varepsilon_i$  avec  $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, V_i)$ . On note  $\phi$  le vecteur des paramètres de covariance intervenant dans  $V_i$ . La log-vraisemblance s'écrit :

$$(2.5) \quad \begin{aligned} L(\beta, \phi) &= \sum_{i=1}^N \log(f_{Y_i}(Y_i)) \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \left[ n_i \log(2\pi) + \log|V_i| + (Y_i - X_i \beta)' V_i^{-1} (Y_i - X_i \beta) \right] \end{aligned}$$

L'équation de score pour les paramètres  $\beta$  est :

$$(2.6) \quad \frac{\partial L(\beta, \phi)}{\partial \beta} = \sum_{i=1}^N X'_i V_i^{-1} (Y_i - X_i \beta) = 0$$

Lorsque les paramètres  $\phi$  sont connus,  $\beta$  est estimé par :

$$(2.7) \quad \hat{\beta} = \left( \sum_{i=1}^N X'_i V_i^{-1} X_i \right)^{-1} \left( \sum_{i=1}^N X'_i V_i^{-1} Y_i \right)$$

### ❖ Adéquation du modèle

Le modèle linéaire mixte présenté suppose une relation linéaire entre la variable dépendante et les covariables, aussi bien pour les effets fixes que pour les effets aléatoires. Il prend en compte une éventuelle dépendance entre les effets aléatoires et les erreurs résiduelles, tout en considérant que ces composantes suivent une distribution normale. Le modèle présume également une homoscédasticité conditionnelle des erreurs. Enfin, une spécification adéquate de la structure de covariance est essentielle pour bien capturer la corrélation intra-individuelle et garantir la validité des inférences.

### 2.3.2 Analyse de survie non paramétrique : méthode de Kaplan-Meier

L'analyse de survie non paramétrique, en particulier la méthode KAPLAN et MEIER (1958), constitue un outil fondamental pour étudier la distribution du temps jusqu'à la survenue d'un événement d'intérêt. Dans le cadre de cette étude, l'événement est défini comme une prise de poids cliniquement significative, c'est-à-dire une augmentation de poids  $\geq 5\%$  par rapport au poids initial. La méthode de Kaplan-Meier, également appelée estimateur produit-limite, permet d'estimer la fonction de survie  $S(t)$ , soit la probabilité de ne pas encore avoir connu l'événement à un

instant  $t$ , en tenant compte de la présence possible de données censurées à droite (par exemple, lorsque le suivi du patient est interrompu avant l'occurrence de la prise de poids).

Le principe repose sur le calcul de probabilités conditionnelles de survie entre des instants successifs  $t_1 < t_2 < \dots < t_n$  où des événements sont observés. La probabilité de survie au temps  $t_n$  peut s'écrire :

$$S(t_n) = \prod_{i=1}^n P(T > t_i \mid T > t_{i-1})(T > t_0)$$

Si on souhaite la survie à n'importe quel temps  $t$  tel que  $t < t_n$ , il suffit d'arrêter le produit précédent au dernier individu suivi juste avant  $t$  ;

$$S(t) = \prod_{i=1, i < t}^n P(T > t_i \mid T > t_{i-1}).$$

Chaque terme est estimé empiriquement par :

$$P(T > t_i \mid T > t_{i-1}) = 1 - \frac{d_i}{n_i}$$

Où  $n_i$  est le nombre de patients encore à risque (c'est-à-dire n'ayant pas encore connu l'événement ni été censurés) juste avant le temps  $t_i$  et  $d_i$  est le nombre de patients ayant connu l'événement à  $t_i$

L'estimateur de Kaplan-Meier de la probabilité de survivre au moins jusqu'en  $t$  est donc :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1, i < t}^n \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right).$$

La fonction de survie ne varie que lorsqu'un événement observé survient (et non lors d'une censure). Cette méthode permet ainsi d'obtenir une estimation non paramétrique robuste de la probabilité de rester en dessous du seuil de prise de poids significative au cours du temps.

### 2.3.3 Modèle de régression de Cox à risques proportionnels

Pour aller au-delà de la simple comparaison descriptive des courbes de survie, le modèle de COX (1972) à risques proportionnels constitue une approche semi-paramétrique puissante permettant d'évaluer l'effet de plusieurs facteurs explicatifs sur le risque instantané de survenue d'un événement (un de gain de 5% du poids initial). Adapté aux études longitudinale comme les études de cohorte et les essais thérapeutiques, le modèle de Cox est devenu le modèle de référence pour l'analyse statistique des enquête de cohorte en épidémiologie.

## ❖ Spécification du modèle

La relation entre la fonction de risque associée à la survenue d'un évènement et le vecteur des  $p$  variables explicatives  $Z = (Z_1, Z_2, \dots, Z_p)^T$  est la suivante :

$$\alpha(t, Z, \beta) = \alpha_0(t)r(\beta, Z)$$

où  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$  est le vecteur des coefficients de régression et  $\alpha_0(t)$  est appelée la fonction de risque de base. La fonction  $r(\beta, Z)$  dépend des caractéristiques  $Z$  du patient. En général, on prend  $r(\beta, Z) = \exp(\beta_1 Z_1 + \dots + \beta_p Z_p)$  de façon à obtenir une fonction de risque positive sans contrainte sur les coefficients  $\beta$  quelles que soient les valeurs de  $Z$ .

Le modèle s'écrit alors :

$$\alpha(t, Z, \beta) = \alpha_0(t) \exp(\beta^T Z)$$

Dans ce cas,  $\alpha_0(t)$  est la fonction de risque des patients pour lesquels toutes les variables explicatives  $Z_j$  ( $j = 1, \dots, p$ ) sont nulles (si cela a un sens). Par construction du modèle, le rapport des fonctions de risque de deux patients  $i$  et  $j$  avec des vecteurs de variables explicatives  $Z_i$  et  $Z_j$  :

$$\frac{\alpha_i(t, Z_i, \beta)}{\alpha_j(t, Z_j, \beta)} = \frac{\alpha_0(t) \exp(\beta^T Z_i)}{\alpha_0(t) \exp(\beta^T Z_j)} = \frac{\exp(\beta^T Z_i)}{\exp(\beta^T Z_j)}$$

est constant au cours du temps, ce qui entraîne que les fonctions de risque sont proportionnelles d'où le nom du modèle. C'est une hypothèse qu'il faudra vérifier si on veut que les résultats du modèle soient valables.

## ❖ Estimation des paramètres

COX (1972) a proposé d'estimer le vecteur  $\beta$  par maximisation d'une vraisemblance partielle. La vraisemblance partielle ne dépend pas de  $\alpha_0(t)$  ce qui permet d'estimer les  $\beta$  sans faire d'hypothèse sur  $\alpha_0(t)$ . La vraisemblance partielle est obtenue en factorisant la vraisemblance et en n'en retenant qu'une partie qui n'implique pas  $\alpha_0(t)$ . En effet, soient  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  les différents temps d'évènements observés et  $Z_{(1)}, \dots, Z_{(k)}$  les variables explicatives des patients ayant subi l'évènement respectivement en  $t_1, \dots, t_k$ . La probabilité conditionnelle que le patient  $i$  subisse l'évènement en  $t_i$  sachant qu'il est à risque au temps  $t_i$  et qu'il n'y a qu'un seul évènement en  $t_i$  est égale à :

$$p_i = \frac{\alpha(t_i, Z_{(i)}, \beta)}{\sum_{t_i: T_i \geq t_i} \alpha(t_i, Z_i, \beta)}$$

En utilisant le modèle à risques proportionnels la probabilité conditionnelle devient :

$$p_i = \frac{\alpha_0(t_i) \exp(\beta^T Z_{(i)})}{\sum_{t_l: \tilde{T}_l \geq t_i} \alpha_0(t_l) \exp(\beta^T Z_l)} = \frac{\exp(\beta^T Z_{(i)})}{\sum_{t_l: \tilde{T}_l \geq t_i} \exp(\beta^T Z_l)}$$

Cette quantité ne dépend donc pas de la fonction de risque de base  $\alpha_0(t)$  qui est considérée ici comme un paramètre de nuisance. La vraisemblance partielle est alors obtenue comme le produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'évènement :

$$(4.7) \quad \mathcal{L}(\beta, Z) = \prod_{i=1}^k p_i = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\beta^T Z_{(i)})}{\sum_{l: \tilde{T}_l \geq t_i} \exp(\beta^T Z_l)}$$

La vraisemblance partielle du modèle de Cox nécessite l'hypothèse de données continues, c'est-à-dire qu'il n'y a pas plusieurs évènements (ex aequo) à la même date. En pratique, comme dans notre étude, cette hypothèse n'est pas respectée en raison de la mesure du temps par intervalles lors de la collecte des données. Plusieurs corrections de la vraisemblance partielle ont été proposées. La méthode la plus utilisée est dénommée approximation de Breslow. On approche la vraisemblance partielle par :

$$\tilde{\mathcal{L}}(\beta, Z) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\beta^T s_i)}{\left[ \sum_{l: \tilde{T}_l \geq t_i} \exp(\beta^T Z_l) \right]^{m_i}}$$

où  $s_i$  est le vecteur de la somme des vecteurs des variables explicatives des  $m_i$  patients ayant subi l'évènement au temps  $t_i$ .

### Interprétation des paramètres : Risques relatifs

- Si le modèle inclut une seule variable  $Z$ 
  - Si  $Z$  est dichotomique avec un codage 0/1, le risque relatif d'un sujet pour lequel  $Z = 1$  par rapport à un patient pour lequel  $Z = 0$  est obtenu par :

$$\begin{aligned} RR(t) &= \frac{\alpha(t, Z = 1, \beta)}{\alpha(t, Z = 0, \beta)} \\ &= \frac{\alpha_0(t) \exp(1 \times \beta)}{\alpha_0(t) \exp(0 \times \beta)} \\ &= \frac{\alpha_0(t) \exp(\beta)}{\alpha_0(t)} \\ &= \exp(\beta) \\ &= RR \end{aligned}$$

Donc quel que soit  $t$ , le risque instantané d'un patient pour lequel  $Z = 1$  est égal au risque instantané d'un patient pour lequel  $Z = 0$  multiplié par  $RR$ .

- Si  $Z$  est une variable continue,  $\exp(\beta)$  correspond au risque relatif pour une augmentation de 1 unité de la variable. C'est donc le risque relatif

d'un patient pour lequel  $Z = z + 1$  par rapport à un patient pour lequel  $Z = z$ .

- Dans un modèle à  $p$  variables explicatives, le modèle s'écrit :

$$\alpha(t, Z, \beta) = \alpha_0(t) \exp(\beta_1 Z_1 + \dots + \beta_p Z_p)$$

et on a  $RR_k = \exp(\beta_k)$  qui est le risque relatif lié à la variable  $Z_k$  ajusté sur toutes les autres variables explicatives, c'est-à-dire le risque relatif d'un patient par rapport à un autre patient qui ne diffère que par la valeur de  $Z_k$ .

#### ❖ Adéquation du modèle

Les deux principales hypothèses pour le modèle de Cox sont la proportionnalité des risques et la log-linéarité. L'hypothèse de proportionnalité des risques signifie que les fonctions de risques pour les différentes modalités d'une variable sont proportionnelles et que leur rapport est indépendant du temps. Elle peut être vérifiée à l'aide de diagnostics, notamment les résidus de SCHOENFELD (1982). Par ailleurs, le modèle fait l'hypothèse de log-linéarité entre la fonction de risque et les variables explicatives quantitatives. Si  $Z$  est une variable quantitative,  $\exp(\hat{\beta})$  correspond au risque relatif pour une augmentation de 1 unité de la variable quelle que soit la valeur de la variable explicative ; c'est une hypothèse relativement forte qu'il convient de vérifier.

## PRÉSENTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Ce chapitre présente et interprète les principaux résultats issus des analyses statistiques réalisées sur les données de l'essai MODERATO. Il commence par une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon, permettant de décrire les profils des participants et leur répartition selon les bras thérapeutiques. Cette première étape est suivie d'une analyse comparative de l'évolution pondérale au cours du suivi. Enfin, le chapitre expose les résultats des modèles estimés, visant à identifier les facteurs associés à la prise de poids chez les participants de l'étude.

### 3.1 Caractéristiques des patients et évolution pondérale

#### 3.1.1 Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Le tableau 3.1 présente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des 320 patients sous bithérapie, répartis de manière équitable entre les deux bras thérapeutiques : ATV/r + 3TC DTG + 3TC, avec 160 participants dans chacun.

L'analyse univariée permet de décrire les caractéristiques des participants avant toute comparaison entre les bras thérapeutiques. Concernant la répartition géographique, la majorité des participants étaient originaires de la Côte d'Ivoire (69%), suivis par le Burkina Faso (21%) et le Cameroun (10%). Au niveau du sexe, les femmes représentaient 76% de l'échantillon et les hommes 24%. L'âge médian des participants est de 52 ans, avec des âges s'étendant de 26 à 78 ans.

L'analyse des paramètres cliniques et biologiques montre que les participants présentaient, en moyenne, un bon état immunitaire. Le nadir CD4 médian était de 278 cellules/mm<sup>3</sup>, indiquant que la plupart des patients avaient déjà connu une baisse significative des lymphocytes CD4, bien que certains aient conservé un niveau

très bas ( $36 \text{ cellules/mm}^3$ ) et d'autres un niveau élevé (jusqu'à  $1141 \text{ cellules/mm}^3$ ). Le CD4 à l'inclusion était plus élevé, avec une médiane de  $653 \text{ cellules/mm}^3$  et des valeurs comprises entre  $91$  et  $2000 \text{ cellules/mm}^3$ , reflétant une récupération immunitaire importante pour certains patients avant l'inclusion dans l'étude.

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques des participants en analyse univariée et bivariée

Variable	Univariée ( $N = 320^1$ )		Bras thérapeutique ATV/r + 3TC ( $N = 160^1$ ) DTG + 3TC ( $N = 160^1$ )
<b>Pays</b>			
Côte d'Ivoire	220 (69%)	111 (50%)	109 (50%)
Burkina Faso	68 (21%)	34 (50%)	34 (50%)
Cameroun	32 (10%)	15 (47%)	17 (53%)
<b>Sexe</b>			
Féminin	244 (76%)	121 (50%)	123 (50%)
Masculin	76 (24%)	39 (51%)	37 (49%)
<b>Âge (années)</b>		52 (48 – 59) [26, 78]	52 (47 – 58) [30, 78]
<b>Nadir CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		278 (179–413) [36–1141]	286 (177–419) [91–1141]
<b>CD4 à l'inclusion (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		653 (472–855) [91–2000]	655 (459–837) [91–1855]
<b>Durée du TARV (années)</b>		9.0 (5.0–13.0) [2–21]	9.0 (5.0–13.0) [2–21]
<b>CV à l'inclusion (copies/ml)</b>		20 (20–20) [0–148]	20 (20–20) [0–148]
<b>Poids à l'inclusion (kg)</b>		69 (58–79) [37–138]	68 (57–78) [37–111]
<hr/>			

<sup>1</sup> n (%); Médiane (Q1–Q3); [Min–Max]

*Source :* Calculs de l'auteur

La durée médiane du TARV, soit la durée écoulées depuis le premier traitement jusqu'à l'inclusion dans l'essai, était de 9 ans, avec des valeurs allant de 2 à 21 ans. Cela reflète que la cohorte était globalement expérimentée en termes de traitement antirétroviral. La charge virale à l'inclusion, très faible (médiane de 20 copies/ml, extrêmes de 0 à 148 copies/ml), indique que la majorité des participants avaient une réPLICATION virale contrôlée au moment de l'inclusion. Enfin, le poids des participants présentait une médiane de 69 kg, avec des valeurs comprises entre 37 et 138 kg, reflétant une variabilité individuelle importante, probablement liée à la diversité corporelle et aux effets antérieurs de la maladie ou du traitement.

L'analyse bivariée, qui compare les caractéristiques des participants selon le bras thérapeutique, montre que les deux groupes étaient globalement équilibrés. La répartition par pays et par sexe était quasiment équivalente entre ATV/r + 3TC et DTG + 3TC. De même, les distributions du poids, des CD4, de la charge virale et de

la durée du TARV étaient très proches dans les deux bras, ce qui suggère une bonne comparabilité initiale et renforce la validité interne de l'étude pour évaluer les effets des stratégies thérapeutiques examinées.

### 3.1.2 Analyse comparative selon le sexe

Les femmes étaient légèrement plus jeunes que les hommes (âge médian 52,0 vs 55,5 ans,  $p < 0,001$ ) et présentaient un IMC initial et un taux de CD4 plus élevés (IMC 25,8 vs 23,7, CD4 680,5 vs 570,  $p = 0,002$  pour les deux), suggérant un état nutritionnel et immunitaire initial plus favorable. Le poids initial, la durée de TARV et le type de régime thérapeutique n'étaient pas significativement différents entre les sexes. Après 96 semaines, les femmes étaient significativement plus nombreuses à présenter un gain de poids  $\geq\%$  (50,4% vs 31,6%,  $p = 0,004$ ).

TABLEAU 3.2 – Caractéristiques des participants selon le sexe

Caractéristique	Masculin (N = 76)	Féminin (N = 244)	p-value
Âge (médian)	55.5	52.0	<0.001
Poids initial (médian)	70.0	68.0	0.14
IMC initial (médian)	23.7	25.8	0.002
CD4 à l'inclusion (médiane)	570.0	680.5	0.002
Durée TARV (médiane)	8.5	9.0	0.6
<b>Gain <math>\geq 5\%</math> à S96</b>			
Non	52 (68.4%)	121 (49.6%)	0.004
Oui	24 (31.6%)	123 (50.4%)	
<b>Régime</b>			
DTG + 3TC	39 (51.3%)	121 (49.6%)	0.8
ATV/r + 3TC	37 (48.7%)	123 (50.4%)	

*Source* : Calculs de l'auteur

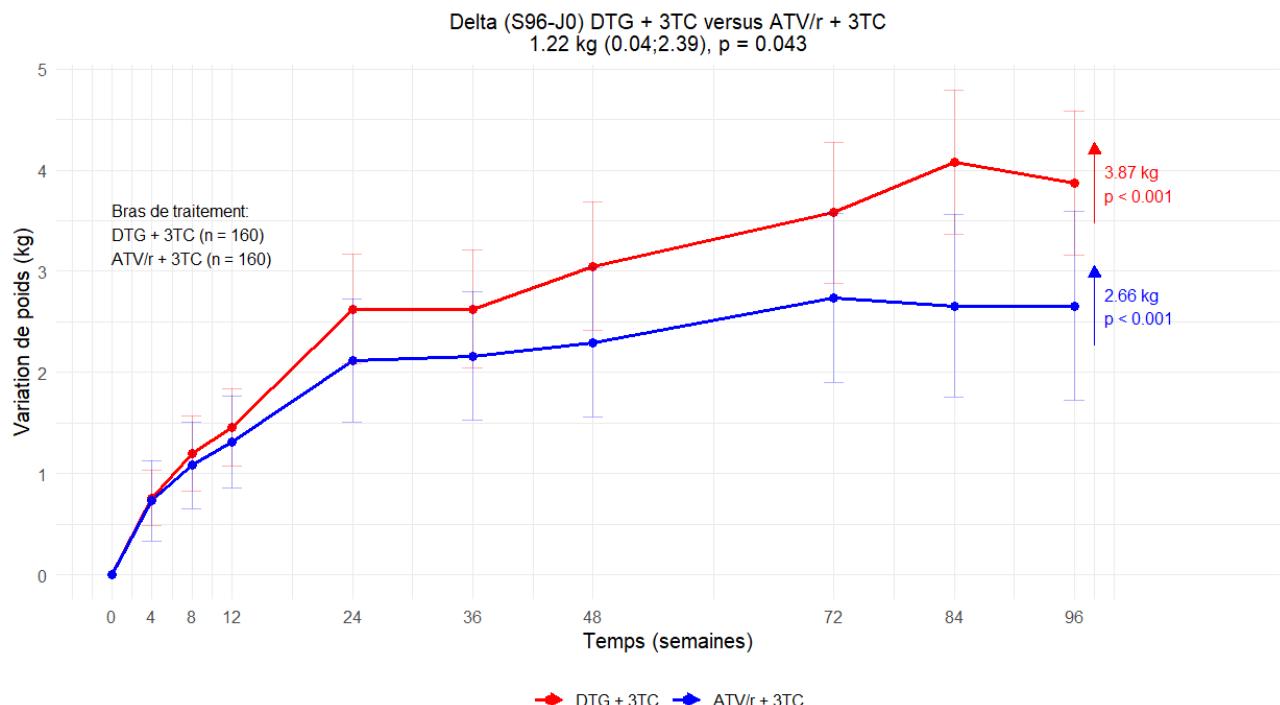
### 3.1.3 Évolution pondérale au cours du suivi

Cette analyse évalue l'évolution moyenne du poids des patients, définie comme la variation par rapport au poids initial mesuré à l'inclusion. Elle permet de comparer la progression du poids selon les deux régimes de bithérapie, à différentes visites, tout au long des 96 semaines de suivi.

Au cours des premières semaines de suivi, les gains de poids étaient similaires entre les deux bras thérapeutiques, reflétant une évolution comparable à court terme. À partir de la semaine 24, les différences entre les groupes deviennent plus marquées. Les participants sous DTG + 3TC présentent une augmentation moyenne plus importante que ceux du bras ATV/r + 3TC, avec des écarts qui persistent jusqu'à la fin de l'étude : par exemple à la semaine 48, les gains moyens sont respectivement +3,05 kg et +2,30 kg, à la semaine 84, +4,08 kg et +2,66 kg, et à la semaine 96, +3,87 kg et +2,66 kg.

Ainsi, l'analyse comparative souligne que, si les deux stratégies favorisent une prise de poids progressive, le bras DTG + 3TC est associé à des gains plus importants à moyen et long terme, et que cette différence moyenne est estimée à +1,22 kg ( $p = 0,043$ ) à la fin du suivi.

FIGURE 3.1 – Variation moyenne du poids depuis l'inclusion (kg)



Source : Calculs de l'auteur

## 3.2 Résultats des estimations

Cette section présente les résultats d'un modèle linéaire mixte pour évaluer l'évolution moyenne du poids dans le temps, d'une analyse de survie de Kaplan-Meier qui estime la probabilité temporelle de rester en dessous du seuil 5% de prise de poids, offrant une description visuelle et comparative des délais d'apparition de l'événement selon les groupes. Enfin le modèle de régression de Cox à risques proportionnels quantifie l'impact des facteurs explicatifs sur le risque instantané de prise de poids de 5%.

### 3.2.1 Modèle mixte pour mesures répétées

#### 3.2.1.1 Adéquation du modèle

Tout comme un modèle linéaire classique, de nombreuses hypothèses doivent être vérifiées pour valider un modèle mixte et s'assurer qu'il ne nous conduise pas à des conclusions erronées.

- Valeurs influentes

La présence de valeurs influentes a été examinée à l'aide du test de Grubbs appliquée aux résidus normalisés du modèle. Une procédure itérative a permis d'identifier et d'exclure les observations extrêmes ( $p\text{-value} < 0,05$ ). Au total, 19 valeurs influentes ont été supprimées, représentant 0,59 % des observations, afin de renforcer la robustesse du modèle final (Tableau A4).

- Normalité des résidus et des effets aléatoires

Les tests de normalité, tels que Shapiro-Wilk ou Jarque-Bera, sont très sensibles à la taille de l'échantillon et rejettent souvent l'hypothèse de normalité pour de grands volumes de données. Dans notre étude, qui porte sur 320 individus suivis sur dix visites (soit 3 200 observations), nous avons donc opté pour une vérification graphique des résidus, jugée plus pertinente. Comme l'indiquent LUMLEY et al. (2002) et VERBEKE (2000), au-delà de 500 observations les intervalles de confiance et tests restent fiables, et de légères déviations à la normalité n'affectent pas la validité des modèles mixtes. (Figure A5).

La normalité des effets aléatoires a été évaluée à l'aide du profil de vraisemblance (profiling). Le graphique obtenu montre une relation linéaire, indiquant que l'hypothèse de normalité des effets aléatoires est raisonnablement respectée (Figure A6).

- Homoscédasticité des résidus

L'examen du graphique des résidus standardisés en fonction des valeurs ajustées montre une dispersion aléatoire autour de zéro, sans motif systématique. Cela indique que la variance des résidus est approximativement constante, confirmant que l'hypothèse d'homoscédasticité est respectée dans le modèle (Figure A7).

- Qualité d'ajustement du modèle

Afin d'évaluer la qualité d'ajustement du modèle, deux types de coefficients de détermination ont été calculés. Le  $R^2$  marginal s'élève à 0,0531, indiquant que 5,2% de la variance du poids est expliquée par les effets fixes du modèle. Le  $R^2$  conditionnel, quant à lui, atteint 0,9932, ce qui montre qu'en tenant compte des effets fixes et aléatoires, le modèle explique 99,32% de la variance.

### 3.2.1.2 Interprétation du modèle mixte pour mesures répétées

Les résultats du modèle linéaire mixte révèlent plusieurs tendances importantes concernant l'évolution du poids des patients.

Le modèle linéaire mixte met en évidence une augmentation significative du poids au cours du temps. L'effet positif de la variable **100\_Jours** (estimate = 0,360 ;  $p < 0,001$ ) indique que, pour le bras de ATV/r + 3TC, chaque 100 jours écoulé depuis l'inclusion

est associé à une augmentation moyenne de 360 grammes du poids corporel (+1,32 kg/an), toutes choses égales par ailleurs.

Au début de l'étude, les patients sous DTG + 3TC avaient un poids moyen inférieur de 2,065 kg par rapport au groupe ATV/r + 3TC. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,205$ ), ce qui signifie que les deux groupes étaient comparables à l'inclusion. Ce résultat était attendu étant donné que les deux stratégies de traitement antirétroviral ont été randomisées à l'inclusion.

Par contre, l'évolution du poids diffère en signification selon les bras. Si les patients sous ATV/r + 3TC prennent en moyenne 360 grammes chaque 100 jours, ceux sous DTG + 3TC prennent en moyenne 553 grammes chaque 100 jour (2,02kg/an). Ce gain supplémentaire est mis en évidence par l'interaction **100 jours × Schéma** (estimate = 0,193 ;  $p = 0,021$ ). Autrement dit, la vitesse de prise de poids par 100 jour sous DTG + 3TC est supérieure de 193 grammes par rapport au bras ATV/r + 3TC. L'effet différentiel annuel est donc de 704,45 grammes/an.

TABLEAU 3.3 – Résultats du modèle linéaire mixte hétérogène pour le poids

Paramètre	Estimate	SE	p-value
<b>Effets fixes</b>			
Intercept	75.575	5.980	<b>0.000</b>
100 Jours	0.360	0.059	<b>0.000</b>
Schéma thérapeutique (réf. : ATV/r + 3TC)			
DTG + 3TC	-2.065	1.628	0.205
Sexe (réf. : Masculin)			
Féminin	-3.440	1.958	0.079
Âge	-0.028	0.102	0.784
CD4 dernier (cellules/mm <sup>3</sup> )	0.006	0.003	<b>0.016</b>
Durée TARV (années)	-0.531	0.191	<b>0.006</b>
100 jours × Schéma (DTG + 3TC)	0.193	0.084	<b>0.021</b>
<b>Effets aléatoires</b>			
Variance intercept	196.073		
Variance pente (Jour_100)	0.062		
Covariance intercept-pente	0.401		
<b>Paramètres AR(1)</b>			
AR corrélation	0.232	0.104	
AR standard error	3.711	0.727	
<b>Erreur résiduelle standard</b>			
Nombre de sujets	0.691	0.070	320
Nombre d'observations			3181

Source : Calculs de l'auteur

Par ailleurs, certaines caractéristiques cliniques influencent également le poids. Le taux de CD4 au dernier suivi est positivement associé au poids (estimate = 0,006 ;  $p =$

0,016), ce qui indique qu'une amélioration de 100 cellules/mm<sup>3</sup> se traduit par un gain moyen de 0,60 kg, reflétant l'effet bénéfique d'une meilleure immunité sur le poids. À l'inverse, chaque année supplémentaire des traitements ARV avant l'inclusion à l'étude est associée à une diminution moyenne de 531 grammes du poids (estimate = -0,531 ;  $p = 0,006$ ), indépendamment des autres facteurs. Ces effets mettent en évidence que, au-delà du temps et du schéma thérapeutique, l'état immunitaire et la durée de traitement jouent un rôle important dans la dynamique du poids chez les patients suivis.

Les résultats relatifs aux effets aléatoires mettent en évidence l'importance de la variabilité interindividuelle dans l'évolution du poids des patients. En effet, la variance de l'intercept entre les patients (Variance intercept = 196,07) indique que certains patients commencent l'étude avec un poids beaucoup plus élevé ou beaucoup plus faible que d'autres. Cela justifie l'importance de prendre en compte ces différences individuelles dans le modèle afin de ne pas fausser l'estimation des effets des autres variables. À l'inverse, la variance de la pente du temps (Variance pente = 0,062) est faible, ce qui signifie que la vitesse à laquelle le poids évolue au fil des 100 jours est assez similaire d'un patient à l'autre. La corrélation positive entre l'intercept et la pente (Covariance intercept-pente = 0,401) montre que les patients qui ont un poids de départ plus élevé ont tendance à prendre un peu plus de poids au fil du temps, tandis que ceux qui commencent avec un poids plus faible peuvent avoir une augmentation moins rapide.

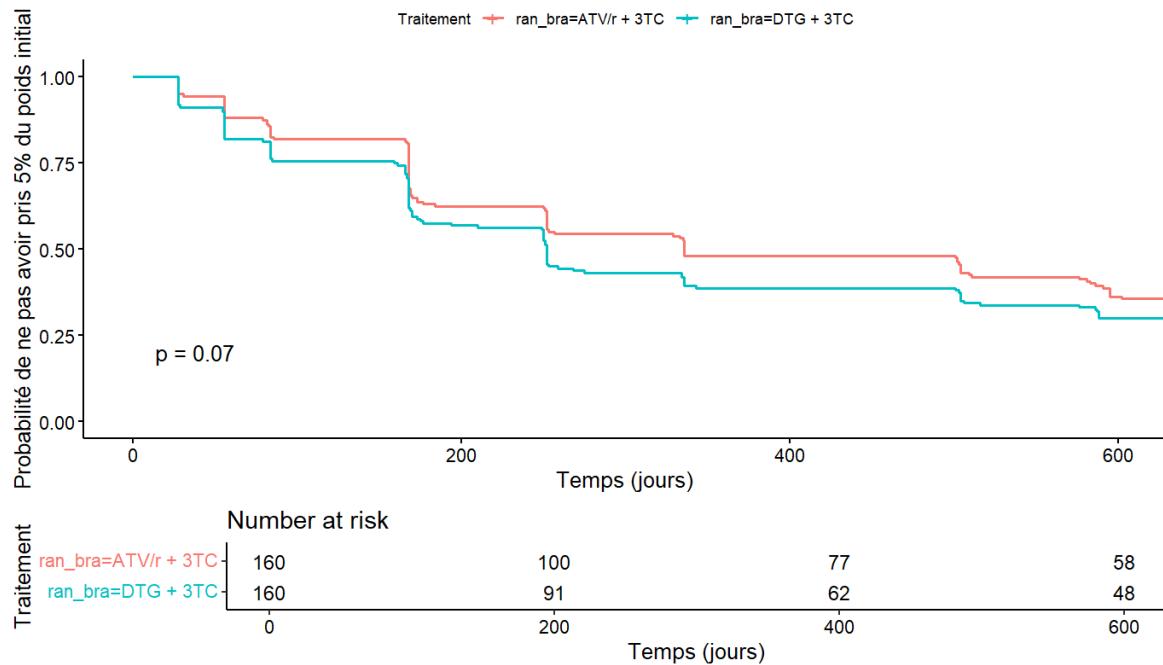
Le modèle intègre une corrélation autorégressive de premier ordre (AR(1)) afin de prendre en compte la dépendance entre les mesures répétées de poids pour un même individu au fil du temps. La corrélation estimée est de 0,232, ce qui indique une faible, mais non négligeable, corrélation entre deux mesures consécutives. En d'autres termes, le poids d'un individu à un moment donné reste légèrement lié à ses mesures précédentes, sans pour autant traduire une dépendance forte. Par ailleurs, l'erreur résiduelle standard, estimée à 0,691 kg, reflète l'écart moyen entre les poids observés et ceux prédits par le modèle. Cette valeur relativement faible suggère que le modèle décrit correctement les variations de poids et fournit des prédictions précises pour la majorité des individus suivis.

Bien que l'analyse précédente ait permis de suivre l'évolution du poids au fil du temps, elle ne permet pas de repérer les patients qui dépassent un seuil critique (gain  $\geq 5\%$ ), ni de quantifier précisément le risque que chaque individu présente cet événement.

### 3.2.2 Interprétation de la courbe de Kaplan-Meier

Cette première approche permet simplement de décrire le risque de survenue de l'événement, ici la prise de poids  $\geq 5\%$ , au cours du suivi, en fonction des bras thérapeutique, sans tenir compte simultanément des effets des autres facteurs.

FIGURE 3.2 – Courbe de Kaplan-Meier



Source : Calculs de l'auteur

La figure 3.2 de Kaplan-Meier montre que la probabilité de ne pas connaître l'événement, c'est-à-dire de ne pas atteindre un gain de poids  $\geq 5\%$  du poids initial, chute beaucoup plus rapidement dans le bras de DTG + 3TC que dans le bras de ATV/r + 3TC. Cette observation suggère dès le départ que les patients sous DTG + 3TC présentent un risque plus précoce et plus élevé de prise de poids significative.

Plus précisément, dans le bras de ATV/r + 3TC, à 4 semaines, environ 5% des patients ont franchi le seuil de 5% du poids initial. Ce pourcentage passe à 12% à 8 semaines et à 33% à 24 semaines, indiquant qu'un tiers des patients a pris  $\geq 5\%$  de son poids initial à ce stade. Au fil du suivi, le pourcentage continue d'augmenter pour atteindre 65% à 96 semaines.

En revanche, dans le groupe DTG + 3TC, la progression du risque est plus rapide. À 4 semaines, 8% des patients ont déjà atteint le gain pondéral critique, et ce pourcentage grimpe à 18% à 8 semaines et 38% à 24 semaines. Au terme du suivi à 96 semaines, environ 72% des patients ont franchi le seuil de 5% du poids initial.

### 3.2.3 Modèle de Cox multivarié

Pour aller plus loin et identifier les variables indépendamment associées au risque de prise de poids  $\geq 5\%$ , il est nécessaire de recourir à un modèle de régression de Cox multivarié. Ce modèle permet d'estimer l'effet de chaque facteur tout en tenant compte de l'influence des autres variables, offrant ainsi une compréhension plus fine des déterminants du risque chez les patients.

### 3.2.3.1 Adéquation du modèle

Avant d'interpréter les résultats du modèle de Cox multivarié, nous avons vérifié la validité de ses hypothèses sous-jacentes. En particulier, l'hypothèse de proportionnalité des risques (Figure A11) et la log-linéarité (Figure A12).

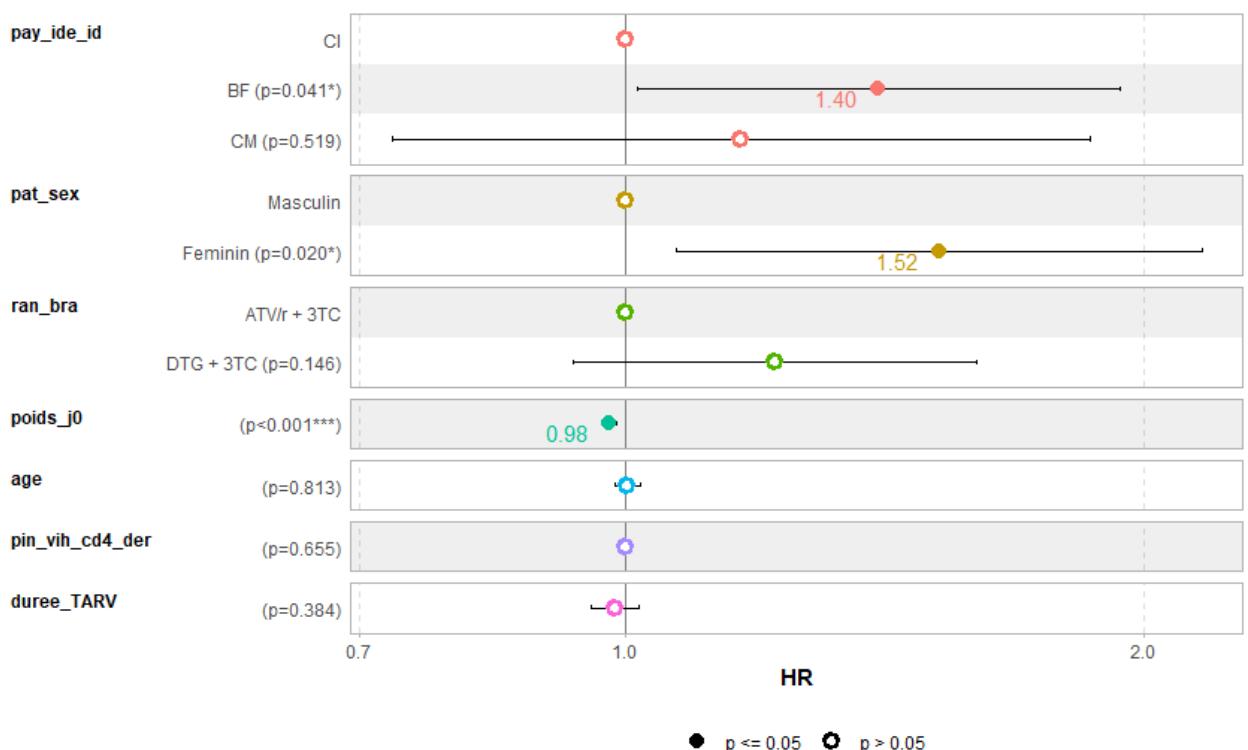
### 3.2.3.2 Interprétation du modèle de Cox

Premièrement, le sexe féminin apparaît comme un déterminant important. Les femmes présentent un risque significativement plus élevé de franchir le seuil critique de gain pondéral par rapport aux hommes, avec un hazard ratio (HR) de 1,52 ,  $p = 0,020$ . Concrètement, cela signifie que, toutes choses étant égales par ailleurs, les femmes ont environ 52% de probabilité en plus que les hommes de connaître une prise de poids significative d'au moins 5% au cours du suivi.

Deuxièmement, le poids à l'inclusion joue un rôle protecteur. Avec un HR de 0,98,  $p < 0,001$ , chaque kilogramme supplémentaire au moment du début du traitement réduit d'environ 2% le risque de prise de poids  $\geq 5\%$ . Cette relation inverse indique que les patients ayant un poids initial plus élevé sont moins susceptibles de franchir le seuil critique.

Troisièmement, le pays de suivi influence également le risque. Les patients suivis au Burkina Faso ont un hazard ratio (HR) de 1,40,  $p = 0,041$ , ce qui se traduit par une probabilité 40% plus élevée, à tout moment du suivi, de franchir le seuil critique de gain pondéral par rapport aux patients suivis en Côte d'Ivoire, considérée comme référence.

FIGURE 3.3 – Modèle de Cox multivarié



Source : Calculs de l'auteur

### **3.3 Discussion des résultats et recommandations**

Cette partie constitue le cadre d’interprétation de nos résultats et leur mise en perspective par rapport aux travaux existants sur les facteurs associés à la prise de poids chez les patients sous traitement antirétroviral (TARV). Elle vise à analyser les dynamiques observées dans l’essai MODERATO à la lumière des connaissances théoriques et empiriques recensées, tout en dégageant les implications cliniques et de santé publique de nos résultats.

Comme le souligne la littérature, la prise de poids chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous TARV est un phénomène multifactoriel. Plusieurs études ont mis en évidence l’association des inhibiteurs de l’intégrase, en particulier le dolutégravir (DTG), avec des prises de poids significatives (BOURGI et al., 2020; TARAMASSO et al., 2020). À l’inverse, d’autres molécules, comme l’efavirenz (EFV) ou le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), ont souvent été associées à une limitation ou une stabilisation du poids (ERLANDSON et al., 2021; PATEL & MALVESTUTTO, 2024). Par ailleurs, des facteurs individuels tels que le sexe féminin, un faible poids initial ou encore des différences contextuelles et géographiques sont souvent rapportés comme déterminants clés (ESBER et al., 2022; SAX et al., 2020).

Conformément à nos objectifs de départ, nous poursuivons la discussion en deux principaux volets. Le premier s’intéresse à l’analyse comparative des trajectoires pondérales selon les deux schémas de bithérapie (DTG+3TC vs. ATV/r+3TC). Le second examine les facteurs de risque associés à un gain de poids d’au moins 5%, afin de mieux identifier les profils de patients nécessitant une surveillance métabolique renforcée.

#### **Analyse comparative des bras : DTG+3TC vs. ATV/r+3TC**

L’une des questions centrales de notre étude concerne la différence de prise de poids entre les deux bras thérapeutiques.

Nos résultats démontrent que le régime de dolutégravir + lamivudine (DTG+3TC) est associé à une prise de poids significativement plus importante que le régime d’atazanavir/ritonavir + lamivudine (ATV/r+3TC). Tout d’abord, dans une analyse comparative montrant l’évolution du gain moyen de poids selon le bras thérapeutique, on observe que les deux bras favorisent une prise de poids progressive soit un gain cumulé à la fin de l’étude de 2,66 kg et 3,87 kg respectivement sur le ATV/r+3TC et DTG+3TC. Ce résultat témoigne de ce que le DTG+3TC est associé à des gains plus importants à long terme soit une différence moyenne significative de +1,22 kg ( $p=0.043$ ) à la semaine 96. Plus en détail, l’analyse du modèle mixte montre que, dans le bras ATV/r+3TC, chaque 100 jours écoulé depuis l’inclusion s’accompagne d’une prise de poids moyenne de 360 grammes, soit environ 1,32 kg par an. En revanche, dans le bras DTG+3TC, la prise de poids est plus élevée, atteignant 553 grammes,

soit environ 2,02 kg/an.

Ces constats renforcent notre hypothèse initiale selon laquelle le schéma DTG + 3TC est associé à une prise de poids plus marquée par rapport au traitement ATV/r + 3TC. Ils s'inscrivent dans la lignée des études antérieures attribuant aux inhibiteurs de l'intégrase (INI), en particulier le dolutégravir, un effet pondérogène accru. Par exemple, BOURGI et al. (2020) rapporte une prise moyenne de 6,0 kg sous DTG à 18 mois, contre seulement 2,6 kg sous INNTI. L'étude de SHAMU et al. (2024), menée au Zimbabwe, illustre parfaitement une situation comparable à la nôtre : en comparant directement les schémas DTG et ATV/r, les auteurs ont observé, après 24 mois de suivi, une prise de poids environ deux fois plus élevée sous DTG que sous ATV/r.

Ainsi, ces chiffres comparés à la nôtre témoigne que l'ampleur de la prise de poids observée dans notre étude est plus modérée que celle rapportée dans certaines autres études. Cette différence pourrait s'expliquer par des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux propres aux populations étudiées, mais également par le profil particulier des participants inclus dans notre étude. En effet, les patients de l'essai MODERATO étaient déjà sous traitement antirétroviral efficace et en suppression virologique depuis plus de deux ans. Or, dans la plupart des études, y compris celles mentionnées précédemment, les participants étaient soit des patients naïfs de traitement, soit un mélange de patients naïfs et déjà traités. Et, TARAMASSO et al. (2020) montre que la prise de poids sous DTG est souvent plus marquée chez les patients qui initient un traitement pour la première fois, c'est-à-dire les patients naïfs.

## Facteurs de risque associés à un gain de poids d'au moins 5%

La seconde question centrale de notre étude concerne les facteurs de risque associés à un gain de poids d'au moins 5%.

A travers le modèle de Cox, l'étude montre que chaque kilogramme supplémentaire au départ réduit de 2 % le risque de prise de poids significative de 5% du poids initial ( $HR = 0,98$ ;  $p < 0,001$ ). Ce résultat corrobore le phénomène de return-to-health et rejoint les observations d'ERLANDSON et al. (2021) et de PATEL et MALVESTUTTO (2024), qui ont montré que les patients avec un IMC initial bas étaient plus susceptibles de prendre du poids.

En plus du poids initial des patients, les facteurs associés à un risque de gain de poids  $\geq 5\%$  par rapport au poids initial sont le sexe féminin, avec un hazard ratio (HR) de 1,52 ( $p = 0,020$ ), et le Burkina, avec un HR de 1,40 ( $p = 0,041$ ). En d'autres termes, les femmes présentent un risque accru de 52% de franchir le seuil critique de gain pondéral de 5% par rapport aux hommes, et que les patients suivis au Burkina Faso ont une probabilité 40% plus élevée, à tout moment du suivi, de dépasser ce seuil par rapport aux patients suivis en Côte d'Ivoire. Ce résultat concernant les femmes, qui confirme notre deuxième hypothèse, a également été observé dans plusieurs

études, dont SAX et al. (2020), qui identifient le sexe féminin comme un facteur important de prise de poids sous traitement antirétroviral. Par ailleurs, la différence observée selon le pays pourrait s'expliquer par des disparités socio-économiques, des habitudes alimentaires régionales, ou des différences dans les systèmes de santé.

## Autres résultats de l'étude

Au-delà de l'analyse comparative des traitements et des facteurs de risque, l'étude a fait émerger des conclusions importantes supplémentaires.

Les résultats du modèle mixte ont permis de quantifier l'hétérogénéité interindividuelle dans la dynamique de prise de poids. Les résultats démontrent que la plus grande source de variation entre les patients provient de leur poids de départ (variance intercept = 196,073), bien plus que de leur vitesse de prise de poids (variance pente = 0,062). Bien qu'une légère différence de rythme existe entre eux, celle-ci reste limitée. Ainsi, on observe que les patients, bien que débutant à des niveaux de poids très différents, tendent à prendre du poids de manière relativement similaire au cours du temps.

Par ailleurs, la corrélation positive entre l'intercept et la pente (0,401) montre que les patients ayant un poids de départ plus élevé ont tendance à prendre un peu plus de poids au fil du temps, tandis que ceux qui commencent avec un poids plus faible présentent une augmentation plus modérée. Ce résultat ne contredit pas l'observation précédente selon laquelle chaque kilogramme supplémentaire au départ réduit de 2% le risque de prise de poids significative de 5 % du poids initial. En effet, les patients plus lourds peuvent prendre davantage de poids en valeur absolue, mais cette prise reste proportionnellement moins importante par rapport à leur poids de départ, ce qui explique la diminution du risque de gain pondéral relatif observée.

Enfin, l'étude montre que chaque augmentation de 100 cellules/mm<sup>3</sup> du nombre de CD4 correspond à un gain moyen d'environ 0,60 kg (estimate = 0,006 ; p = 0,016), confirmant ainsi le lien entre récupération immunitaire et prise de poids. À l'inverse, chaque année supplémentaire de traitement antirétroviral (ARV) est associée à une perte moyenne de 531 grammes (estimate = -0,531 ; p=0,006). En d'autres termes, les patients ayant moins d'années de traitement ARV tendent à prendre davantage de poids.

En synthèse, notre étude montre que la prise de poids sous TARV est influencée à la fois par le type de traitement et par des facteurs individuels tels que le sexe, le poids initial et le contexte géographique. Le schéma DTG+3TC est associé à une prise de poids plus marquée que l'ATV/r+3TC, et les résultats complémentaires mettent en évidence l'hétérogénéité interindividuelle ainsi que le rôle de la récupération immunitaire.

Malgré l'intérêt des résultats obtenus et leur cohérence avec la littérature, il est important de souligner certaines limites méthodologiques et contextuelles de notre étude. Ces contraintes ouvrent également des pistes de réflexion et des perspectives.

## **Limites et perspectives**

- D'ordre méthodologique**

L'étude s'est appuyée sur deux méthodes adaptées aux données longitudinales : le modèle linéaire mixte et le modèle de Cox. Le modèle mixte a permis de décrire précisément l'évolution du poids des patients au cours du suivi, tandis que le modèle de Cox n'a pas intégré certaines informations essentielles.

En particulier, il ne prend en compte que le premier gain de 5 % du poids initial, sans considérer les patients ayant atteint le gain 5% à une visite donnée puis reste en dessous d'une augmentation de 5% lors des visites suivantes, ou les patients dont le gain oscille autour de 5 % au fil du suivi. De plus, il suppose que l'événement se produit exactement à la date de visite, alors que le design de notre étude ne permet pas de connaître les dates précises des variations de poids. Pour mieux modéliser cette incertitude temporelle, des modèles à observation censurée par intervalle sont aussi envisageables, car ils permettent d'estimer le moment de l'événement dans l'intervalle entre deux visites connues.

Une perspective intéressante serait l'utilisation de modèles conjoints, qui permettent de combiner le suivi longitudinal (comme le modèle linéaire mixte) et l'analyse de survie (comme le modèle de Cox). Ces modèles conjoints (modèle à effets aléatoire partagés et modèle à classes latentes) offrent la possibilité d'explorer l'association entre l'évolution du poids et le risque d'un événement (COMMENGES & JACQMIN-GADDA, 2015).

- D'ordre spécifique à l'étude**

Dans un premier temps, les facteurs comportementaux, tels que l'alimentation et l'activité physique, n'ont pas été pris en compte, alors qu'ils peuvent influencer la prise de poids. Dans un second temps, les critères stricts d'inclusion, notamment l'exclusion des patients ayant un nadir de CD4 inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup>, limitent la généralisabilité des résultats aux populations les plus immunodéprimées. Toutefois, cette deuxième limite n'en est pas totalement une, car elle s'inscrit dans les normes des essais cliniques contrôlés, qui visent à assurer une meilleure homogénéité des participants selon certains critères pouvant biaiser l'efficacité des traitements.

## **Recommandations**

À la lumière de nos résultats, deux recommandations peuvent être formulées à destination des cliniciens, chercheurs et décideurs en santé publique :

**Suivi métabolique renforcé des femmes** : Cette population présente une susceptibilité accrue à une prise pondérale importante sous bithérapie. Un suivi rapproché du poids et de la composition corporelle est donc nécessaire afin de prévenir les complications associées.

**Intégration du poids initial dans la décision thérapeutique** : Les patients ayant un faible poids à l'inclusion devraient faire l'objet d'un suivi nutritionnel spécifique, afin de différencier un gain pondéral bénéfique d'une évolution vers le surpoids ou l'obésité.

## CONCLUSION

En définitive, cette étude s'inscrit dans le cadre de l'essai clinique MODERATO, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de stratégies thérapeutiques allégeées chez les personnes vivant avec le VIH en Afrique de l'Ouest et centrale. Ainsi, notre travail s'est concentré sur les facteurs pouvant influencer le poids des patients dans cet essai ; plus précisément ceux traités par bithérapie : le dolutégravir + lamivudine (DTG+3TC) et l'atazanavir/ritonavir + lamivudine (ATV/r+3TC).

L'analyse a été menée à partir de données longitudinales issues d'un échantillon de 320 patients, répartis de manière équitable entre les deux bras thérapeutiques. Le suivi s'est étendu sur 96 semaines, permettant une évaluation rigoureuse de l'évolution pondérale sous bithérapie. Afin de tirer pleinement parti de la richesse de ces données, plusieurs méthodes statistiques complémentaires ont été mobilisées. Le modèle linéaire mixte a permis d'étudier les trajectoires individuelles de poids au cours du temps et le modèle de régression de Cox multivarié a permis d'identifier les déterminants associés à une prise d'au moins 5%. Ces différentes approches ont convergé vers des résultats cohérents et informatifs.

L'analyse des résultats permet de dégager deux constats essentiels. Tout d'abord, les patients traités par la combinaison DTG+3TC ont montré une tendance à prendre davantage de poids que ceux sous ATV/r+3TC. Toutefois, cette différence, bien que présente, s'est révélée plus modérée que ce qui a été observé dans certaines études, suggérant une spécificité contextuelle des effets métaboliques dans notre contexte. Ensuite, plusieurs caractéristiques individuelles se sont avérées fortement liées à la prise de poids. Les femmes, les patients présentant un poids initial relativement faible et ainsi que les patients traités au Burkina, ont été susceptible de prise pondérale d'au moins 5%. Ces résultats confirment l'influence de facteurs démographiques et cliniques sur les réponses au traitement antirétroviral.

Ces résultats revêtent une portée clinique importante pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH dans les pays d'Afrique subsaharienne. Ils plaident en faveur d'un suivi métabolique renforcé, en particulier chez les femmes, les patients présentant un poids initial relativement faible et surtout s'ils sont traités par dolutégravir ; cette dernière molécule étant le traitement de choix recommandé par l'OMS en tri comme en bi-thérapie. Des actions de prévention, incluant un accompagnement nutritionnel adapté et la promotion de l'activité physique, pourraient contribuer à limiter les effets métaboliques indésirables associés au traitement.

En somme, cette étude apporte des éléments de réflexion essentiels pour une optimisation thérapeutique contextualisée et individualisée. Elle met en lumière l'importance d'une approche personnalisée du traitement antirétroviral, articulant efficacité virologique, tolérance métabolique et qualité de vie. Ces résultats s'inscrivent dans une perspective de médecine de précision et de prévention, adaptée aux réalités cliniques et épidémiologiques des pays africains.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANDO, N., NISHIJIMA, T., MIZUSHIMA, D., INABA, Y., KAWASAKI, Y., KIKUCHI, Y., OKA, S., & GATANAGA, H. (2021). Long-term weight gain after initiating combination antiretroviral therapy in treatment-naïve Asian people living with human immunodeficiency virus. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 110, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.030>
- BAKAL, D. R., COELHO, L. E., LUZ, P. M., CLARK, J. L., DE BONI, R. B., CARDOSO, S. W., VELOSO, V. G., LAKE, J. E., & GRINSSTEJN, B. (2018). Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(8), 2177-2185. <https://academic.oup.com/jac/article/73/8/2177/4990889>
- BARRÉ-SINOUSSI, F., CHERMANN, J.-C., REY, F., NUGEYRE, M. T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VÉZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., et al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-871. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.6189183>
- BOURGI, K., REBEIRO, P. F., TURNER, M., CASTILHO, J. L., HULGAN, T., RAFFANTI, S. P., KOETHE, J. R., & STERLING, T. R. (2020). Greater weight gain in treatment-naïve persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 70(7), 1267-1274. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz407>
- CALMY, A., SANCHEZ, T. T., KOUANFACK, C., MPOUDI-ETAME, M., LEROY, S., PERRINEAU, S., WANDJI, M. L., TATA, D. T., BASSEGA, P. O., BWENDA, T. A., et al. (2020). Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. *The lancet HIV*, 7(10), e677-e687. [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(20\)30238-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30238-1/abstract)
- COMMENGES, D., & JACQMIN-GADDA, H. (2015). *Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie*. De Boeck Superieur. [https://books.google.ci/books?hl=fr&lr=&id=twEtDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP2&dq=Commenges,+D.,+26+Jacqmin-Gadda,+H.+\(2015\).+Mod%C3%A8les+biostatistiques+pour+1%20%80%99%C3%A9pid%C3%A9miologie&ots=Wd98zMrp73&sig=gl4ug3MMw7Pu95OkyWDC3dNVuQs&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Commenges%20D.%20C%20%26%20Jacqmin-Gadda%20H.](https://books.google.ci/books?hl=fr&lr=&id=twEtDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP2&dq=Commenges,+D.,+26+Jacqmin-Gadda,+H.+(2015).+Mod%C3%A8les+biostatistiques+pour+1%20%80%99%C3%A9pid%C3%A9miologie&ots=Wd98zMrp73&sig=gl4ug3MMw7Pu95OkyWDC3dNVuQs&redir_esc=y#v=onepage&q=Commenges%20D.%20C%20%26%20Jacqmin-Gadda%20H.)

%20(2015).%20Mod%C3%A8les%20biostatistiques%20pour%20l%E2%80%99%C3%A9pid%C3%A9miologie&f=false

COX, D. R. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34(2), 187-202. <https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>

ERLANDSON, K. M., CARTER, C. C., MELBOURNE, K., POTTER, E. M., DEJESUS, E., WARD, D., KUMAR, P., PODZAMCZER, D., RIZZARDINI, G., RAMGOPAL, M., SUTTON, K., GARTLAND, M., WYNNE, B., BRAINARD, D. M., MCCALLISTER, S., & SAX, P. E. (2021). Weight change following antiretroviral therapy switch in people with viral suppression: Pooled data from randomized clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 73(1), 144-152. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab444>

ESBER, A. L., CHANG, D., IROEZINDU, M., BAHEMANA, E., KIBUUKA, H., OWUOTH, J., SINGOEI, V., MASWAI, J., DEAR, N. F., CROWELL, T. A., POLYAK, C. S., AKE, J. A., & GROUP, A. S. (2022). Weight gain during the dolutegravir transition in the African Cohort Study. *Journal of the International AIDS Society*, 25(2), e25884. <https://doi.org/10.1002/jia2.25899>

FISCHL, M. A., RICHMAN, D. D., GRIECO, M. H., GOTTLIEB, M. S., VOLBERDING, P. A., LASKIN, O. L., LEEDOM, J. M., GROOPMAN, J. E., MILDVAN, D., SCHOOLEY, R. T., et al. (1987). The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New England Journal of Medicine*, 317(4), 185-191. <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198707233170401>

GUARALDI, G., BONFANTI, P., DI BIAGIO, A., GORI, A., MILIĆ, J., SALTINI, P., SEGALA, F. V., SQUILLACE, N., TARAMASSO, L., & CINGOLANI, A. (2023). Evidence gaps on weight gain in people living with HIV: a scoping review to define a research agenda. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 230. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08174-3>

HUIS IN 'T VELD, D., BALESTRE, E., BUYZE, J., MENTEN, J., JAQUET, A., COOPER, D. A., DABIS, F., YIANNOUTSOS, C. T., DIERO, L., MUTEVEDZI, T., FOX, M. P., MESSOU, E., HOFFMANN, C. J., PROZESKY, H. W., EGGER, M., HEMINGWAY-FODAY, J. J., COLEBUNDERS, R., & to EVALUATE AIDS (IEDEA), I. E. D. (2015). Determinants of Weight Evolution Among HIV-Positive Patients Initiating Antiretroviral Treatment in Low-Resource Settings. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 70(2), 146-154. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000691>

KAPLAN, E. L., & MEIER, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*, 53(282), 457-481. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1958.10501452>

KATZENSTEIN, D. A. (1997). Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection in 1997. *Western journal of medicine*, 166(5), 319. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1304228/>

- KIM, J., NAM, H. J., JUNG, Y. J., LEE, H. J., KIM, S. E., KANG, S. J., PARK, K. H., CHANG, H. H., KIM, S. W., CHUNG, E. K., KIM, U. J., & JUNG, S. I. (2022). Weight Gain and Lipid Profile Changes in Koreans with Human Immunodeficiency Virus undergoing Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *Infection & Chemotherapy*, 54(3), 419-432. <https://doi.org/10.3947/ic.2022.0063>
- LAIRD, N. M., & WARE, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 963-974. <https://www.jstor.org/stable/2529876>
- LEFEUVRE, C., & APAIRE-MARCAIS, V. (2022). L'accès au dépistage et au traitement, le défi majeur de la lutte contre le VIH/sida. *Actualités Pharmaceutiques*, 61(618), 18-21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370022001963>
- LLIBRE, J. M., HUNG, C.-C., BRINSON, C., CASTELLI, F., GIRARD, P.-M., KAHL, L. P., BLAIR, E. A., ANGELIS, K., WYNNE, B., VANDERMEULEN, K., et al. (2018). Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *The Lancet*, 391(10123), 839-849. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)33095-7/abstract?%7B\\$trackingTag%7D=&code=lancet-site](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)33095-7/abstract?%7B$trackingTag%7D=&code=lancet-site)
- LUMLEY, T., DIEHR, P., EMERSON, S., & CHEN, L. (2002). The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual review of public health*, 23(1), 151-169. <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546>
- MENARD, A., MEDDEB, L., TISSOT-DUPONT, H., RAVAUX, I., DHIVER, C., MOKHTARI, S., TOMEI, C., BROUQUI, P., COLSON, P., & STEIN, A. (2017). Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *Aids*, 31(10), 1499-1500. [https://journals.lww.com/aidsonline/citation/2017/06190/dolutegravir\\_and\\_weight\\_gain\\_an\\_unexpected.18.aspx#ContentAccessOptions](https://journals.lww.com/aidsonline/citation/2017/06190/dolutegravir_and_weight_gain_an_unexpected.18.aspx#ContentAccessOptions)
- mitsuya, H., WEINHOLD, K. J., FURMAN, P. A., ST CLAIR, M. H., LEHRMAN, S. N., GALLO, R. C., BOLOGNESI, D., BARRY, D. W., & BRODER, S. (1985). 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(20), 7096-7100. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.82.20.7096>
- ONUSIDA. (2023). *The Path That Ends AIDS: Global AIDS Update 2023*. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/global-aids-update-2023>
- PALICH, R. (2021a). Traitement actuel de l'infection par le VIH Current treatment of HIV infection. *La Revue du Praticien Médecine Générale*, 71(9), 976-982. <https://hal.science/hal-03920940/>

- PALICH, R. (2021b). Traitement actuel de l'infection par le VIH Current treatment of HIV infection. *La Revue du Praticien Médecine Générale*, 71(9), 976-982. <https://hal.science/hal-03920940>
- PATEL, Y. S., & MALVESTUTTO, C. D. (2024). Beyond the Numbers: Weight Gain Risk Factors, Implications, and Interventions among Individuals with HIV. *Journal of AIDS and HIV Treatment*, 6(1), 1-10. <https://www.scientificarchives.com/public/assets/articles/article-pdf-1706516885-1110.pdf>
- SAX, P. E., ERLANDSON, K. M., LAKE, J. E., MCCOMSEY, G. A., ORKIN, C., ESSER, S., BROWN, T. T., ROCKSTROH, J. K., WEI, X., CARTER, C. C., ZHONG, L., BRAINARD, D. M., MELBOURNE, K., DAS, M., STELLBRINK, H.-J., POST, F. A., WATERS, L., & KOETHE, J. R. (2020). Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(6), 1379-1389. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz999>
- SCHOENFELD, D. (1982). Partial residuals for the proportional hazards model. *Biometrika*, 69, 51-55. <https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/69/1/239/243012>
- SHAMU, T., EGGER, M., MUDZVITI, T., CHIMBETETE, C., MANASA, J., & ANDEREGG, N. (2024). Body weight and blood pressure changes on dolutegravir-, efavirenz- or atazanavir-based antiretroviral therapy in Zimbabwe: a longitudinal study. *Journal of the International AIDS Society*, 27(2), e26216. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.26216>
- SWINDELLS, S., ANDRADE-VILLANUEVA, J.-F., RICHMOND, G. J., RIZZARDINI, G., BAUMGARTEN, A., MASÍA, M., LATIFF, G., POKROVSKY, V., BREDEEK, F., SMITH, G., et al. (2020). Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1112-1123. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1904398>
- TARAMASSO, L., BONFANTI, P., RICCI, E., OROFINO, G., SQUILLACE, N., MENZAGHI, B., DE SOCIO, G. V., MADEDDU, G., PELLICANÒ, G. F., PAGNUCCO, L., CELESIA, B. M., CALZA, L., CONTI, F., MARTINELLI, C. V., VALSECCHI, L., CASCIO, A., BOLLA, C., MAGGI, P., VICHI, F., ... DI BIAGIO, A. (2020). Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(6), ofaa195. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa195>
- TARAMASSO, L., RICCI, E., MENZAGHI, B., OROFINO, G., PASSERINI, S., MADEDDU, G., MARTINELLI, C. V., DE SOCIO, G. V., SQUILLACE, N., RUSCONI, S., et al. (2017). Weight gain: a possible side effect of all antiretrovirals. *Open forum infectious diseases*, 4(4), ofx239. <https://academic.oup.com/ofid/article/4/4/ofx239/4588104>
- VAN WYK, J., AJANA, F., BISSHOP, F., DE WIT, S., OSIYEMI, O., PORTILLA SOGORB, J., ROUTY, J.-P., WYEN, C., AIT-KHALED, M., NASCIMENTO, M. C., et al. (2020). Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose 2-drug regimen vs continuing a tenofovir alafenamide-based 3-or 4-drug regimen for

maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1: phase 3, randomized, noninferiority TANGO study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1920-1929. <https://academic.oup.com/cid/article/71/8/1920/5697294>

VENTER, W., SOKHELA, S., SIMMONS, B., MOORHOUSE, M., FAIRLIE, L., MASHABANE, N., SERENATA, C., AKPOMIEMIE, G., MASENYA, M., QAVI, A., CHANDIWANA, N., MCCANN, K., NORRIS, S., CHERSICH, M., MAARTENS, G., LALLA-EDWARD, S., VOS, A., CLAYDEN, P., ABRAMS, E., ... HILL, A. (2020). Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, 7(10), e666-e676. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30241-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30241-1)

VENTER, W. D., MOORHOUSE, M., SOKHELA, S., FAIRLIE, L., MASHABANE, N., MASENYA, M., SERENATA, C., AKPOMIEMIE, G., QAVI, A., CHANDIWANA, N., et al. (2019). Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *New England Journal of Medicine*, 381(9), 803-815. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1902824>

VERBEKE, G. (2000). Linear mixed models for longitudinal data. In *Linear mixed models in practice: A SAS-oriented approach* (p. 63-153). Springer. [https://openlibrary.org/books/OL7448677M/Linear\\_Mixed\\_Models\\_for\\_Longitudinal\\_Data](https://openlibrary.org/books/OL7448677M/Linear_Mixed_Models_for_Longitudinal_Data)

WATERS, L., ASSOUMOU, L., GONZÁLEZ-CORDÓN, A., RUSCONI, S., DOMINGO, P., GOMPELS, M., de WIT, S., RAFFI, F., STEPHAN, C., MASÍA, M., ROCKSTROH, J., KATLAMA, C., BEHRENS, G. M. N., MOYLE, G., JOHNSON, M., FOX, J., STELLBRINK, H. J., GUARALDI, G., FLORENCE, E., ... GROUP, N. O. S. (2023). Limited Weight Impact After Switching From Boosted Protease Inhibitors to Dolutegravir in Persons With Human Immunodeficiency Virus With High Cardiovascular Risk: A Post Hoc Analysis of the 96-Week NEAT-022 Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 76(5), 861-870. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac827>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2006). Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach, 2006 revision. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43554>

## ANNEXE

### Critère de non-inclusion

TABLEAU A1 – Critères de non-inclusion dans l’essai MODERATO

Nº	Critères de non-inclusion
1	Infection par le VIH-2 ou VIH-1+2.
2	Nadir des CD4 < 100 cellules /mm <sup>3</sup> .
3	Hépatite chronique B (Ag HBs positif dans le bilan de pré-inclusion).
4	Tuberculose pulmonaire active en cours de traitement.
5	Infection opportuniste en cours d’évolution.
6	Chimiothérapie ou immunothérapie en cours.
7	Anomalie biologique de grade > 2 sur les paramètres usuels de la numération formule sanguine : taux d’hémoglobine, neutrophiles, plaquettes.
8	ALAT $\geq$ 3 fois la limite supérieure de la normale, ou critères d’insuffisance hépatique sévère.
9	Clairance de la créatinine < 50 mL/min (formule CKD-EPI).
10	Allergie à un des médicaments de l’étude ou à leurs composants.
11	Prise de traitements contre-indiqués avec les médicaments de l’étude.
12	Grossesse en cours ou refus de contraception.
13	Personne à risque de non-compliance.
14	Symptômes ou valeurs biologiques évoquant un trouble systémique (rénal, hépatique, cardiovasculaire, pulmonaire), ou toute autre affection médicale susceptible d’interférer avec l’interprétation des résultats de l’essai ou de compromettre la santé des patients.

*Source* : Protocole MODERATO, version 5.0

## Analyse descriptive

TABLEAU A2 – Pourcentage de patients ayant pris au moins 5 % de poids

Semaine	Prise de poids $\geq 5\%$
S4	7.19
S8	14.06
S12	18.13
S24	36.56
S36	40.31
S48	40.31
S72	43.44
S84	49.38
S96	45.94

*Source :* Calculs de l'auteur

Le tableau A2 présente l'évolution du pourcentage de patients ayant pris au moins 5 % de leur poids initial entre la semaine 4 et la semaine 96. On observe une augmentation progressive de ce pourcentage au fil des semaines, passant de 7,2 % à S4 à près de 46 % à S96. Cette tendance indique que la majorité des participants a commencé à prendre du poids après la 12<sup>e</sup> semaine, avec une hausse plus marquée entre S12 et S36. La légère baisse observée à S96 par rapport à S84 (45,94 % vs 49,38 %) pourrait refléter des variations individuelles ou des pertes de suivi.

TABLEAU A3 – Évolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité entre J0 et S96

Visite	Surpoids (%)	Obésité (%)
Jour 0	32.5	18.44
Semaine 96	32.91	26.52

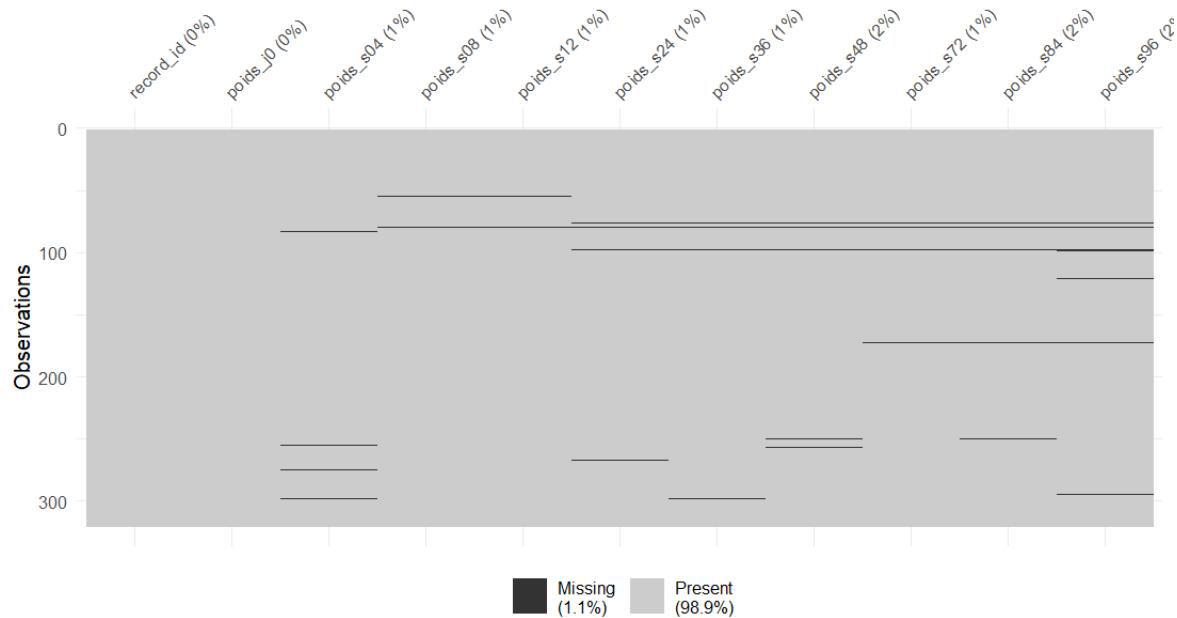
*Source :* Calculs de l'auteur

Le surpoids et l'obésité sont définis à partir de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), qui se calcule en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en m<sup>2</sup>). Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on parle de surpoids lorsque l'IMC est compris entre 25 et 29,9, et d'obésité lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 30.

Le tableau ci-dessous montre une augmentation notable de la proportion de patients en surpoids et obèses entre le début du traitement (J0) et la semaine 96. La prévalence du surpoids est passée de 32.5 % à 32.91 %, tandis que celle de l'obésité a augmenté de 18.44 % à 26.52 %.

# Traitement des valeurs manquantes

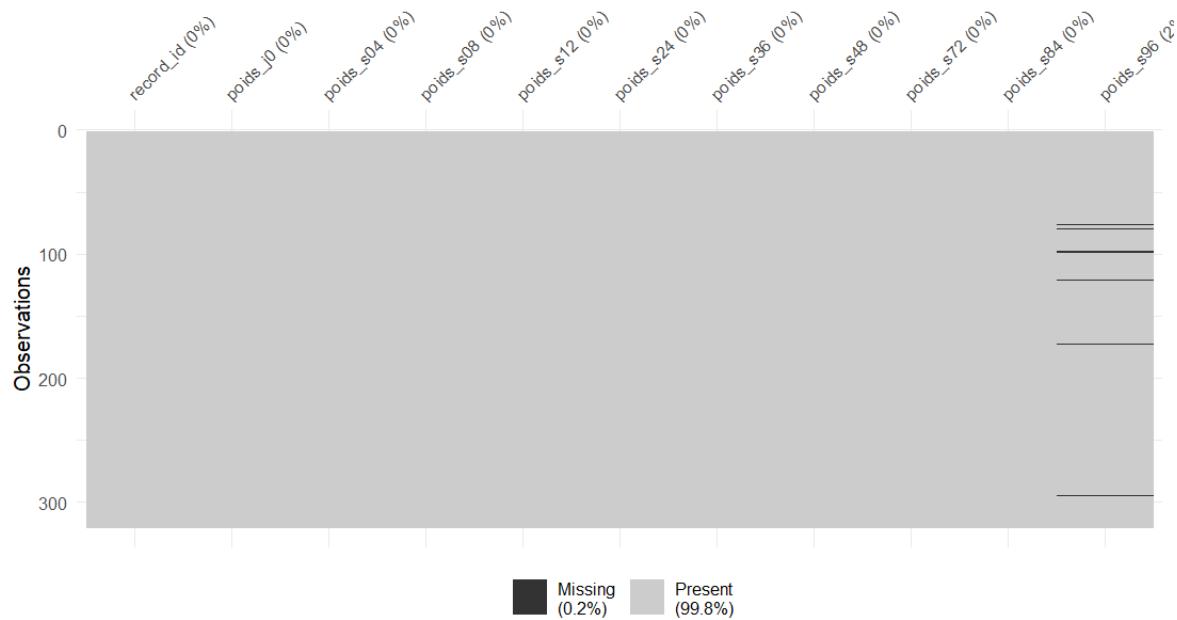
FIGURE A1 – Résumé des valeurs manquantes



Source : Calculs de l'auteur

Pour les poids manquants, on a remplacé chaque valeur absente par la moyenne des poids mesurés à la visite précédente et à la visite suivante.

FIGURE A2 – Résumé des valeurs manquantes après imputation

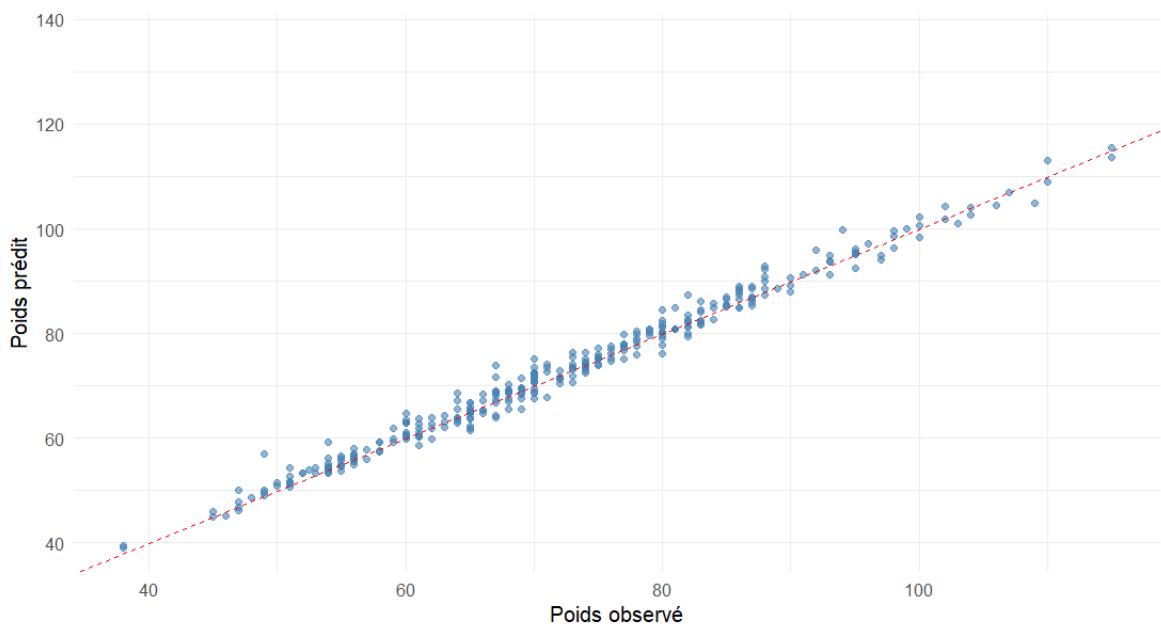


Source : Calculs de l'auteur

Les poids manquants à la visite S96 ont été imputés à l'aide d'un modèle linéaire mixte, où le poids est la variable dépendante et le temps (en jours depuis la visite J0) est la variable explicative. Le modèle inclut un intercept et une pente aléatoires

pour chaque individu, ce qui permet de prendre en compte les différences entre participants dans l'évolution de leur poids au fil du temps.

FIGURE A3 – Poids observé vs Poids prédict à la semaine 96



Source : Calculs de l'auteur

moment	MAE	RMSE	corr
s96	1.365999	1.838607	0.9929036

1 row

Source : Calculs de l'auteur

# Résultat et Adéquation du modèle linéaire à effet mixte

FIGURE A4 – Résultat du modèle linéaire à effet mixte

```
Heterogenous linear mixed model
fitted by maximum likelihood method

lcmme::hlme(fixed = poids ~ jour_100 + factor(ran_bra) + factor(pat_sex) +
  age + pin_vih_cd4_der + duree_TARV + jour_100:factor(ran_bra),
  random = ~1 + jour_100, subject = "record_id", cor = AR(jour_100),
  data = DataBase_long.clean)

Statistical Model:
  Dataset: DataBase_long.clean
  Number of subjects: 320
  Number of observations: 3181
  Number of latent classes: 1
  Number of parameters: 14

Iteration process:
  Convergence criteria satisfied
  Number of iterations: 58
  Convergence criteria: parameters= 2.4e-07
    : likelihood= 2.1e-07
    : second derivatives= 3.3e-11

Goodness-of-fit statistics:
  maximum log-likelihood: -7570.62
  AIC: 15169.24
  BIC: 15222

Maximum Likelihood Estimates:

Fixed effects in the longitudinal model:
            coef      Se   Wald p-value
intercept  75.57514 5.98027 12.637 0.00000
jour_100    0.35979 0.05928  6.070 0.00000
factor(...):DTG + 3TC -2.06484 1.62779 -1.268 0.20462
factor(...):Feminin -3.43972 1.95769 -1.757 0.07891
age        -0.02812 0.10244 -0.275 0.78369
pin_vih_cd4_der  0.00638 0.00266  2.403 0.01626
duree_TARV   -0.53066 0.19115 -2.776 0.00550
jour_100:factor(...):DTG + 3TC  0.19264 0.08357  2.305 0.02116

Variance-covariance matrix of the random-effects:
            intercept jour_100
intercept 196.07275
jour_100   0.40137  0.0623

            coef      Se
AR correlation parameter:  0.23241 0.10397
AR standard error:         3.71107 0.72683
Residual standard error:    0.69111 0.07027
```

*Source* : Calculs de l'auteur

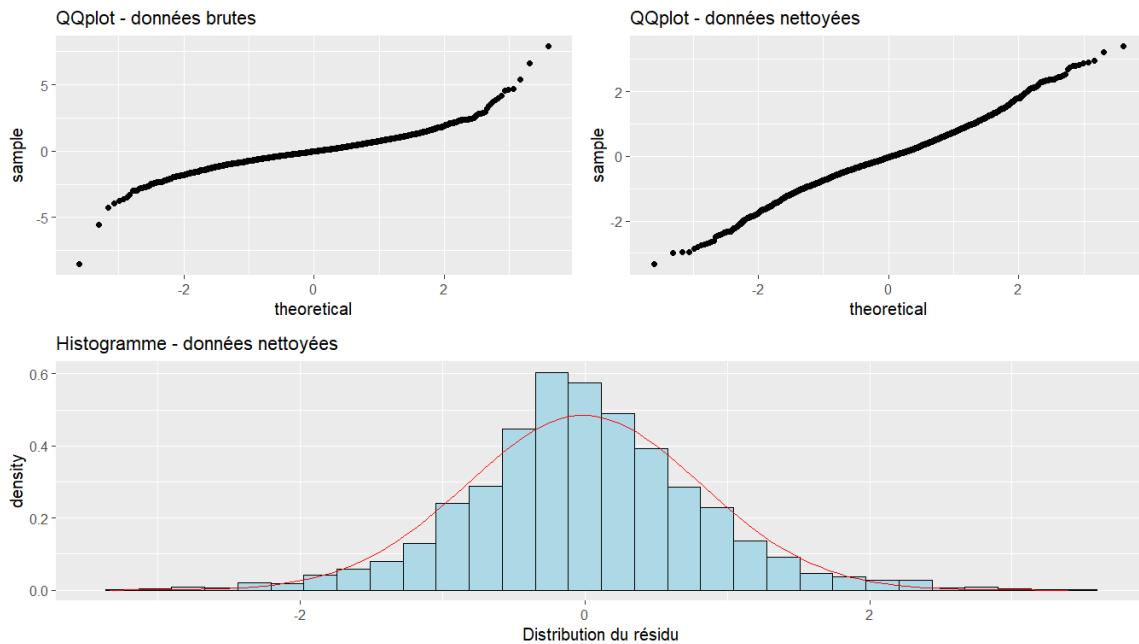
TABLEAU A4 – Comparaison des résultats des modèles mixtes (avant et après nettoyage des données)

Paramètres	Modèle brut	Modèle nettoyé	Commentaire
<b>Informations générales</b>			
Nombre de sujets	320	320	Identique
Nombre d'observations	3200	3181	19 observations supprimées
Log-vraisemblance	-7915.73	-7570.36	Meilleur ajustement après nettoyage
AIC	15861.46	15170.71	Amélioration du modèle
BIC	15917.98	15227.24	Amélioration du modèle
<b>Effets fixes</b>			
Intercept	74.12***	74.00***	Stable
Jour (100 jours)	0.360***	0.362***	Stable, effet positif
Traitement DTG + 3TC	-2.04 (ns)	-2.07 (ns)	Non significatif
Sexe féminin	-3.65 ( $p=0.063$ )	-3.60 ( $p=0.067$ )	Tendance négative
Âge [50-60[	1.05 (ns)	0.98 (ns)	Non significatif
Âge [60-78]	-1.02 (ns)	-0.94 (ns)	Non significatif
CD4	0.00617** ( $p=0.020$ )	0.00619** ( $p=0.020$ )	Positif, significatif
Durée TARV	-0.522**	-0.524**	Négatif, significatif
Jour × DTG+3TC	0.189* ( $p=0.027$ )	0.193* ( $p=0.020$ )	Plus significatif après nettoyage
<b>Effets aléatoires</b>			
Var(intercept)	196.80	192.23	Très proche
Cov(intercept, pente)	0.33	0.63	Différence notable
Var(pente jour_100)	0.1206	0.0021	Forte réduction de l'hétérogénéité
<b>Structure des erreurs</b>			
Paramètre AR	0.325	0.185	Corrélation temporelle plus faible
Erreur résiduelle	0.929	0.705	Forte amélioration

Source : Calculs de l'auteur

Après le retrait des valeurs influentes, le modèle mixte à mesures répétées s'ajuste mieux aux données, comme le montrent l'amélioration de la log-vraisemblance, la diminution des critères d'information (AIC et BIC) et la réduction de l'erreur résiduelle. Les effets fixes principaux restent stables et significatifs : le temps (*jour\_100*) montre une progression moyenne du poids au cours du suivi, le taux de CD4 est positivement associé au poids, la durée du traitement antirétroviral (TARV) exerce un effet négatif, et l'interaction entre le temps et le traitement DTG+3TC reste significative, indiquant que l'effet du traitement se manifeste davantage au fil du temps. La variabilité interindividuelle sur la pente diminue fortement après nettoyage, révélant que certaines trajectoires atypiques influençaient de manière disproportionnée les estimations initiales. Enfin, la corrélation autorégressive entre mesures successives est réduite, ce qui reflète une meilleure capture de la dynamique longitudinale et rend le modèle final plus fiable, robuste et interprétable pour suivre l'évolution du poids des patients.

FIGURE A5 – Normalité des résidus

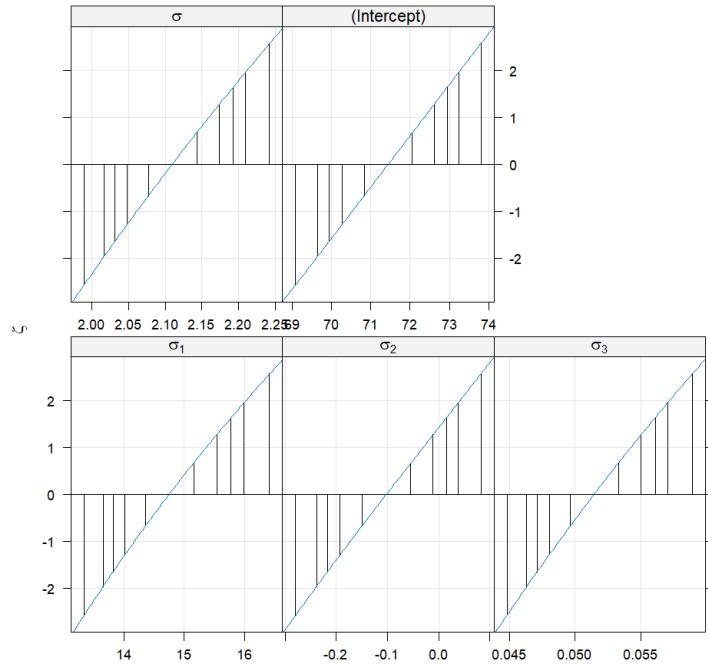


Source : Calculs de l'auteur

Dans le cadre des modèles linéaires mixtes appliqués aux données longitudinales, la question de la normalité des résidus est souvent soulevée. Toutefois, il convient de préciser que les tests usuels de normalité, tels que ceux de Shapiro-Wilk (1965) ou de Jarque-Bera (1980), sont extrêmement sensibles à la taille de l'échantillon. Ainsi, dans le cas présent où l'on dispose de 320 individus suivis sur dix visites, soit 3 200 observations, ces tests conduisent presque inévitablement à un rejet de l'hypothèse nulle de normalité, même lorsque les écarts observés par rapport à la loi normale sont minimes et sans véritable conséquence pratique. Pour compléter cette analyse et évaluer l'hypothèse de normalité, une inspection graphique des résidus (histogramme, courbes de densité et Q-Q plots) a été réalisée(Figure A5). Ces représentations visuelles confirment que les résidus suivent globalement une distribution proche de la normal. Par ailleurs, comme l'indiquent LUMLEY et al. (2002) et VERBEKE (2000), au-delà de 500 observations les intervalles de confiance et tests restent fiables, et de légères déviations à la normalité n'affectent pas la validité des modèles mixtes.

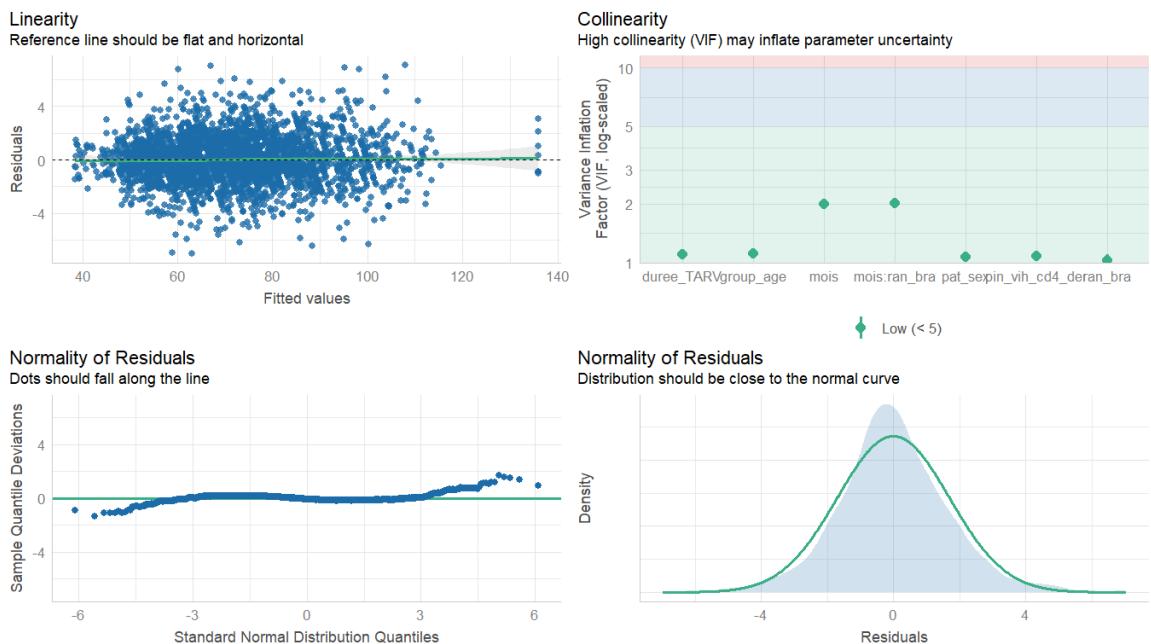
Dans la figure A6, si les lignes sont droites, cela signifie que la normalité est respectée, si elles sont courbe, cela signifie que la normalité n'est pas respectée. Dans notre cas, les variances des résidus sont plutôt distribuée en suivant une distribution normale.

FIGURE A6 – Normalité des effets aléatoires



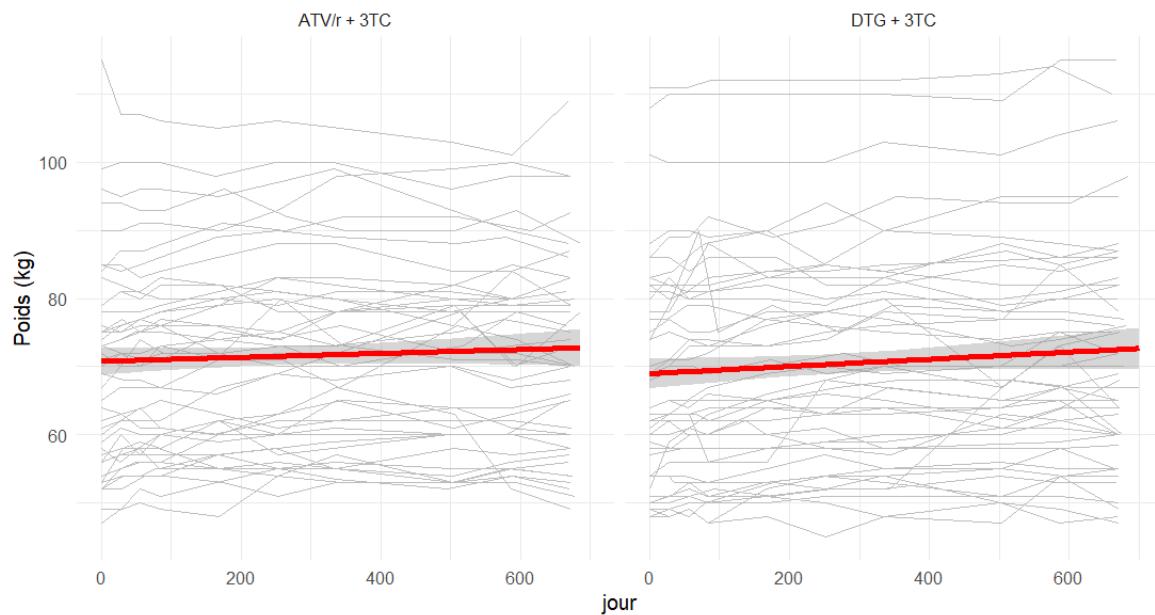
Source : Calculs de l'auteur

FIGURE A7 – Performance du modèle mixte



Source : Calculs de l'auteur

FIGURE A8 – Évolution individuelle de chaque patient selon le bras



Source : Calculs de l'auteur

FIGURE A9 – Modèle sans pente aléatoire vs avec pente

Description: df [2 x 8]								
	Model <lin>	df <dbl>	AIC <chr>	BIC <chr>	logLik <chr>	Test <fctr>	L.Ratio <chr>	p-value <chr>
Modele.lme.Sans	1	11	16926.03	16992.72	-8452.014			
Modele.lme	2	13	15803.33	15882.15	-7888.665	1 vs 2	1126.698	<.0001

2 rows

Source : Calculs de l'auteur

La comparaison entre le modèle avec intercept aléatoire uniquement (Modele.lme.Sans) et celui avec intercept et pente aléatoires (Modele.lme) met en évidence une nette amélioration de l'ajustement lorsque la pente aléatoire est introduite. En effet, l'AIC diminue de 16 926.03 à 15 803.33, et le BIC de 16 992.72 à 15 882.15, ce qui reflète une meilleure qualité d'ajustement. De plus, la log-vraisemblance augmente significativement de -8 452.014 à -7 888.665.

Le test du rapport de vraisemblance confirme cette amélioration avec une statistique de 1 126.698 et une p-value < 0.0001, indiquant que l'ajout d'une pente aléatoire améliore significativement le modèle. Ainsi, le modèle Modele.lme (avec intercept et pente aléatoires) est clairement à privilégier pour capturer la variabilité intra-individuelle des trajectoires de poids au cours du temps.

# Résultat et Adéquation du modèle Cox

FIGURE A10 – Modèle de Cox multivarié

```
Call:  
coxph(formula = Surv.temps_suivi, evenement) ~ pay.ide_id + pat.sex +  
    ran.bra + poids.j0 + age + pin.vih_cd4.der + duree.TARV,  
    data = DataBase, ties = "efron")  
  
n= 320, number of events= 220  
  
          coef  exp(coef)   se(coef)      z Pr(>|z|)  
pay.ide_idBF  0.3380787 1.4022508 0.1650292  2.049  0.0405 *  
pay.ide_idCM  0.1536005 1.1660250 0.2380290  0.645  0.5187  
pat.sexFeminin 0.4185130 1.5197000 0.1795032  2.332  0.0197 *  
ran.braDTG + 3TC 0.1994474 1.2207279 0.1371827  1.454  0.1460  
poids.j0     -0.0213915 0.9788356 0.0051014 -4.193 2.75e-05 ***  
age          0.0020221 1.0020242 0.0085364  0.237  0.8127  
pin.vih_cd4.der 0.0001083 1.0001083 0.0002428  0.446  0.6555  
duree.TARV   -0.0144984 0.9856062 0.0166460 -0.871  0.3838  
---  
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1  
  
          exp(coef)  exp(-coef) lower .95 upper .95  
pay.ide_idBF  1.4023    0.7131   1.0147  1.9378  
pay.ide_idCM  1.1660    0.8576   0.7313  1.8592  
pat.sexFeminin 1.5197    0.6580   1.0690  2.1605  
ran.braDTG + 3TC 1.2207    0.8192   0.9329  1.5973  
poids.j0     0.9788    1.0216   0.9691  0.9887  
age          1.0020    0.9980   0.9854  1.0189  
pin.vih_cd4.der 1.0001    0.9999   0.9996  1.0006  
duree.TARV   0.9856    1.0146   0.9540  1.0183  
  
Concordance= 0.624  (se = 0.02 )  
Likelihood ratio test= 34.95  on 8 df,  p=3e-05  
Wald test        = 32.52  on 8 df,  p=8e-05  
Score (logrank) test = 32.71  on 8 df,  p=7e-05
```

Source : Calculs de l'auteur

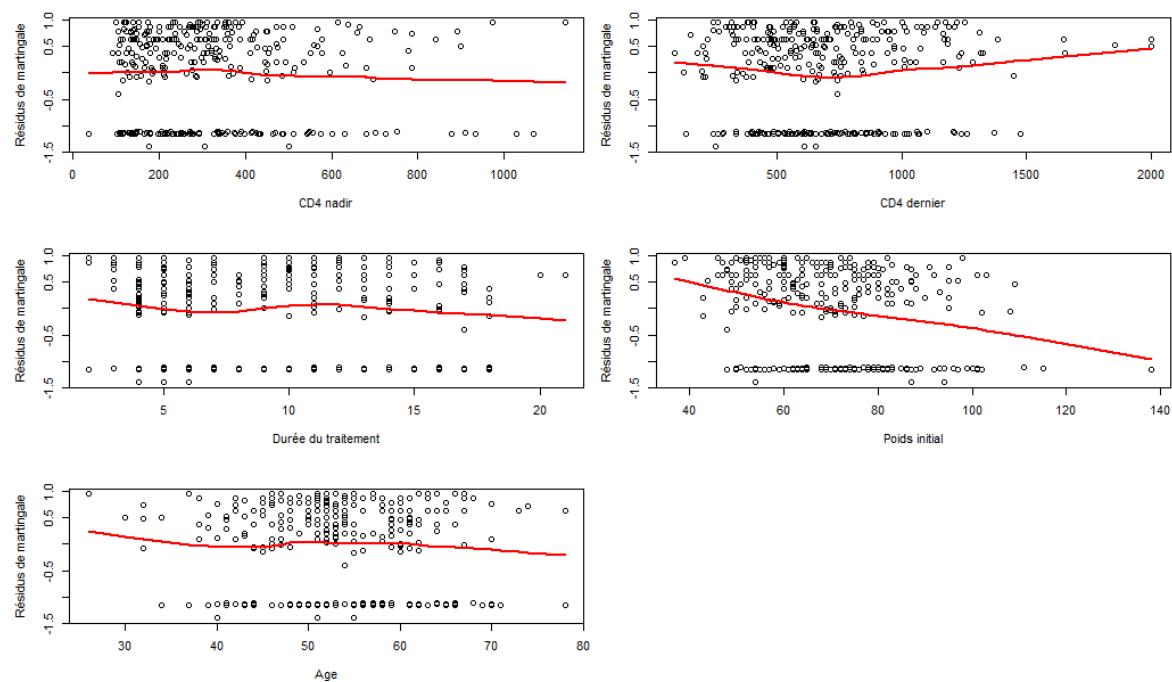
FIGURE A11 – Test des risques proportionnels (Schoenfeld)

	chisq	df	p
pay.ide_id	0.0252	2	0.99
pat.sex	0.9350	1	0.33
ran.bra	0.2800	1	0.60
poids.j0	0.7432	1	0.39
age	0.0629	1	0.80
pin.vih_cd4.der	1.7540	1	0.19
duree.TARV	0.6470	1	0.42
GLOBAL	7.1380	8	0.52

Source : Calculs de l'auteur

Le test de proportionnalité des risques basé sur les résidus de Schoenfeld montre que l'ensemble des covariables incluses dans le modèle respecte l'hypothèse de risques proportionnels, comme en témoigne la non-significativité des valeurs p associées (toutes supérieures à 0,05). Le test global ( $p = 0,52$ ) confirme également l'absence de violation de cette hypothèse.

FIGURE A12 – Hypothèse de log linéarité



Source : Calculs de l'auteur

# TABLE DES MATIERES

DÉDICACES	i
DÉCHARGE	ii
REMERCIEMENTS	iii
AVANT-PROPOS	iv
SOMMAIRE	v
SIGLES ET ACRONYMES	vi
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	viii
RÉSUMÉ	ix
ABSTRACT	x
PRESENTATION DU CADRE DE STAGE	xi
INTRODUCTION	1
<b>1 APPROCHE CONCEPTUELLE ET REVUE DE LITTÉRATURE</b>	5
1.1 Définitions des concepts clés . . . . .	5
1.2 Revue de littérature . . . . .	7
1.2.1 Impact des classes d'antirétroviraux sur la prise de poids . . . . .	7
1.2.2 Facteurs individuels, contextuels et géographiques influençant la prise de poids . . . . .	9
<b>2 PRÉSENTATION DES DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE</b>	12
2.1 Présentation des données . . . . .	12
2.1.1 Type de l'étude . . . . .	12
2.1.2 Population d'étude . . . . .	13
2.1.3 Schéma de suivi . . . . .	13
2.2 Présentation des principales variables d'intérêt de l'étude . . . . .	14
2.3 Méthodologie de l'étude . . . . .	15

2.3.1	Modèle linéaire à effets mixtes . . . . .	16
2.3.2	Analyse de survie non paramétrique : méthode de Kaplan-Meier	18
2.3.3	Modèle de régression de Cox à risques proportionnels . . . . .	19
<b>3</b>	<b>PRÉSENTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSIONS</b>	<b>23</b>
3.1	Caractéristiques des patients et évolution pondérale . . . . .	23
3.1.1	Caractéristiques des patients inclus dans l'étude . . . . .	23
3.1.2	Analyse comparative selon le sexe . . . . .	25
3.1.3	Évolution pondérale au cours du suivi . . . . .	25
3.2	Résultats des estimations . . . . .	26
3.2.1	Modèle mixte pour mesures répétées . . . . .	26
3.2.1.1	Adéquation du modèle . . . . .	26
3.2.1.2	Interprétation du modèle mixte pour mesures répétées	27
3.2.2	Interprétation de la courbe de Kaplan-Meier . . . . .	29
3.2.3	Modèle de Cox multivarié . . . . .	30
3.2.3.1	Adéquation du modèle . . . . .	31
3.2.3.2	Interprétation du modèle de Cox . . . . .	31
3.3	Discussion des résultats et recommandations . . . . .	32
<b>CONCLUSION</b>		<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>xiii</b>
<b>ANNEXE</b>		<b>xviii</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>		<b>xxix</b>