

## CAUSES ET CARACTERISTIQUES DES DECES DES PATIENTS SOUS ARV AU SERVICE DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE DE L'HOPITAL NATIONAL DONKA, GUINEE

### Causes and characteristic of the patients died under ARV with the service Dermatology-Venereology of the National Hospital Donka

A. Camara<sup>1,3</sup>, B. Diaby<sup>1,3\*</sup>, FB. Sako<sup>2,3</sup>, A.D. Camara<sup>1,3</sup>, H. Baldé<sup>1,3</sup>, M. Keita<sup>1,3</sup>, , A. Doumbouya<sup>1,3</sup>, H. Kaba<sup>1,3</sup>, TM. Tounkara<sup>1,3</sup>, MM. Soummah, BF. Diané<sup>1,3</sup>, M. Cissé<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Service de Dermatologie-MST, CHU Donka

<sup>2</sup>Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Donka ; <sup>3</sup>Université Gamal Abdel Nasser de Conakry, Guinée

\*Correspondance : Diaby Badara : [diabygn@yahoo.fr](mailto:diabygn@yahoo.fr)

#### RESUME

Les traitements antirétroviraux (ARV) ont permis d'obtenir une réduction spectaculaire mais non complète de la morbidité et de la mortalité à VIH. Cependant malgré ces résultats positifs, plusieurs études rapportent des taux de mortalité élevée chez des patients soumis aux traitements ARV. Le but de ce travail était de décrire les caractéristiques des décès au cours du traitement ARV.

**Matériel et méthode :** Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive d'une période de 4 ans, allant de juillet 2004 à août 2007 portant sur 429 patients sous traitement ARV suivis dans le service de dermatologie-vénéréologie de l'hôpital national guinéen de Donka et dont le décès est survenu dans le service pendant la période d'étude.

Resultats : Sur 429 patients sous ARV inclus dans l'étude, 119 étaient décédés soit une fréquence de 27,7%. L'âge moyen de nos patients était de  $42 \pm 6,5$  ans. Il y avait une légère prédominance féminine (52,1%) avec un sex ratio F/H égal à 1,08. Les patients au stade 3 et 4 de la classification de l'OMS ont enregistré le plus grand nombre de décès. Aucun patient n'était au stade I. Plus de moitié des patients étaient dans un état de déficit immunitaire très profond ( $CD4 < 200 / mm^3$ ). Au cours de notre étude, 66 patients étaient décédés avec un taux de  $CD4 < 200 / mm^3$  soit 55%. Nous avons enregistré 57 décès (47,9%) dans les 6 mois suivants l'introduction du traitement anti VIH dont 32 (soit 26,9% de l'ensemble des décès enregistrés) dans les 3 premiers mois alors que 24 patients (20,2%) étaient décédés après 6 mois de traitement. Les principales causes de décès étaient la tuberculose (47,05%), dont 64,28% de localisation pulmonaire, suivie de la toxoplasmose cérébrale (19,62%) et la maladie de Kaposi (15,12%). Les autres causes de décès retrouvées étaient l'hépatite B (4,20%) et la cryptococcose neuro-méningée (2,52%). Pour 14 cas soit 11,76% la cause de décès était inconnue. Aucun décès dû aux effets secondaires des ARV n'était noté. La majorité (89,1%) des patients décédés étaient sous le protocole 2 INTI + 1 INNTI qui représente le schéma de première ligne dans notre pays.

Conclusion : La mortalité de l'infection par le VIH reste élevée malgré l'introduction du traitement ARV dans notre service. Les patients décédés étaient principalement caractérisés par un faible taux de CD4 et un stade très avancé de l'évolution de l'infection à l'initiation des ARV. Les principales causes de décès étaient les infections opportunistes. Un dépistage précoce de l'infection par le VIH et une prise en charge précoce et optimale des infections opportunistes pourraient contribuer à inverser les tendances en Guinée.  
Mots clés : ARV, Décès, VIH

#### SUMMARY

**Introduction :** The antiretroviral treatments led to a spectacular reduction of morbidity and mortality of HIV-infected patients, transforming it into a chronic infection. HIV infection remains potentially lethal and requires a treatment the long course to obtain an immunological and virological control. The goal of this work was to describe the characteristics of the deaths during treatment ARV.

**Materials and method :** We led a descriptive retrospective study of one 4 years period, from July 2004 to August 2007 which carried on 429 patient under HAART followed in the service of dermatology - venereology of the national hospital Donka and whose death during hospitalization occurred for the study period. Were excluded, the patients under lost of sight or died treatment ARV residence.

**Results :** On 429 included patients, recorded death rate was of 27,7%. The mean age of included patients was  $42 \pm 6.5$  years old. Patients at the stage 3 and 4 of the WHO classification recorded the greatest number of death. There was no patient at stage I. More half of the patients were immunodepressed with a count of  $CD4 < 200/mm^3$ . In our study 66 patients died with a rate of  $CD4 < 200/mm^3$  21 patients with a rate of  $CD4$  ranging between 200 and 499 or 17,6%. Only one patient had a rate of  $CD4 > 500/mm^3$  while 31 other patients did not have a  $CD4$  at the time of the death. We recorded 57 deaths in the first 6 months of HAART (among which 32 occurred within the first 3 months) and 24 after. The leading causes of death were the tuberculosis (47,05%) including 64,28% of pulmonary localization and 35,71% of

extrapulmonary localization, followed by cerebral toxoplasmosis (19,62%) and Kaposi disease (15,12%). The other causes of death found were hepatitis B (4,20%) and neuro-meningeal cryptococcosis (2,52%). A socio-economic unstable situation was found at half of the patients For 14 case the cause of death remained unknown. There no was death due to side effects of the ARV. The 89,1% of the patients deceased were under protocol 2 INTI + 1 INNTI which represents the diagram of first line in our country.

**Conclusion :** The mortality of the infection by the VIH remains high in spite of the introduction of treatment ARV into our service. The patients deceased were mainly characterized by a low level of CD4 and a very advanced stage of the evolution of the infection to the initiation of the ARV. The leading causes of death were the opportunist infections. An early tracking of the infection by the VIH and an early and optimal assumption of responsibility of the opportunist infections could contribute to reverse the tendencies in Guinea.

Key words: ARV, Death, VIH.

## INTRODUCTION

Depuis la généralisation de la trithérapie antirétrovirale, le pronostic et l'histoire naturelle de l'infection par le VIH se sont trouvés modifiés. Dans tous les pays où les traitements sont aujourd'hui disponibles, la mortalité par infections opportunistes ou cancers liés à l'immunodéficience profonde a régressé d'une manière spectaculaire, de même que la morbidité et le nombre d'hospitalisation des patients infectés par le VIH [1 ; 2 ; 3]. Toutefois le prescripteur et le patient ne doivent pas oublier que même sous traitement antirétroviral (ARV), cette infection reste potentiellement létale surtout dans la première année suivant l'initiation du traitement [4 ; 5 ; 6 ; 7]. En Afrique, la mortalité chez les patients sous ARV a été étudiée par plusieurs auteurs [7 ; 8 ; 9]. En Guinée, il n'existe à notre connaissance aucune donnée sur les décès des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitement ARV. La présente étude se propose de décrire les causes et caractéristiques des décès au cours du traitement ARV dans un service hospitalier guinéen.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive qui a porté sur les dossiers de 429 patients infectés par le VIH, soumis à un régime de traitement ARV et suivis dans le service de Dermatologie-Vénérologie de l'Hôpital National Donka durant la période du 31 juillet 2003 au 31 août 2007. Ont été inclus dans l'étude les dossiers de tous les patients séropositifs sous traitement ARV décédés dans le service pendant la période d'étude et âgés de plus de 15 ans. Les cas de décès à domicile ou dans d'autres structures sanitaires autres que le site de suivi n'ont pas été pris en compte dans cette étude. Les informations recherchées dans les dossiers étaient : (i) les données sociodémographiques (notamment l'âge et le sexe), (ii) le taux de lymphocytes CD4 avant la mise sous traitement,

(iii) la date d'initiation du traitement ARV, (iv) le régime thérapeutique, (v) la date du décès, (vi) la cause du décès. Le délai entre l'initiation des ARV et la survenue du décès a été calculé en faisant la différence entre la date d'initiation du traitement ARV et la date du décès. Les causes de décès ont été réparties en 4 groupes : maladies/infections opportunistes (I.O.), maladies non-opportunistes, effets secondaires des ARV, et autres (suicides, accidents, etc.). La principale difficulté a été le manque de certaines données dans certains dossiers des patients.

## RESULTATS

Caractéristiques générales : Tous nos patients étaient infectés par le VIH 1, aucun cas de VIH 2 n'a été observé au cours de notre étude. L'âge moyen des patients décédés était de  $42 \pm 6,5$  ans avec des âges extrêmes de 22 ans à 62 ans. La tranche d'âge la plus touchée par le décès se situe entre 32-42 ans soit 34,5% des décès, suivie de la tranche 22-32 ans (30,3%) et de la tranche 42-52 ans (18,5%). Les sujets de plus de 52 ans ne représentaient que 16,7% de l'ensemble des décès enregistrés. Les deux sexes étaient concernés avec une prédominance féminine de 52,10%. La majorité de nos patients décédés appartenait aux stades III et IV de l'OMS avec respectivement 74 cas soit 62,2% et 37 cas soit 31,1% contre 8 cas au stade II soit 6,7%. Aucun patient n'était au stade I. Le taux des lymphocytes CD4 n'était mentionné que dans 88 dossiers sur les 119 (soit une fréquence de 73,9%). Soixante six (66) patients décédés avaient un taux de CD4 < 200 / mm<sup>3</sup> soit 55% à l'initiation du traitement ARV et 21 patients avaient un taux de CD4 compris entre 200 et 499 soit 17,6%. Un seul patient avait un taux de CD4 > 500 / mm<sup>3</sup> (0,8%) tandis que les CD4 n'avaient pas été mentionnés dans 31 dossiers, soit 26,1%.

Sur le plan thérapeutique, 110 patients (soit 89,1%) avaient bénéficié d'un traitement antirétroviral de première ligne comportant 2 INTR+1INNTI contre 9 (7,6%) pour la deuxième

ligne composée de 2 INTR + 1 IP et 4 (3,3%) pour la troisième ligne (3 INTR).

Tous les patients étaient naïfs aux ARV à l'initiation du traitement.

Mortalité : Parmi les 429 dossiers de patients séropositifs suivis dans le service durant les 4 années de l'étude, 119 décès au cours d'une hospitalisation ont été notifiés, soit une fréquence de 27,7%. Nous avons enregistré 57 décès dans les 6 mois suivants l'introduction du traitement antirétroviral (47,9%) dont 32 (soit 26,9% de l'ensemble des décès enregistrés) dans les 3 premiers mois alors que 24 patients étaient décédés à partir du 6<sup>ème</sup> mois de traitement (20,2%). La durée du traitement avant le décès était comprise entre 3 mois et 56 mois (4 ans 8 mois) avec une moyenne de 16,33 (1 an 4 mois) ± 11,24 mois. Dans 38 cas (31,8%), le délai entre l'initiation du traitement et le décès n'a pas pu être calculé.

Causes des décès :

Trois principales causes de décès ont été identifiées, toutes connues être des infections opportunistes de l'infection par le VIH : la tuberculose (TB) 56 décès (soit 47,0%), la toxoplasmose cérébrale 23 décès (soit 19,32%) et la Maladie de Kaposi 18 décès (soit 15,12%). Un ou deux formes cliniques de TB ont été notifiés chez un même patient. Parmi elles, la tuberculose à localisation pulmonaire était la plus fréquente (n = 36 cas soit 64,28% des patients tuberculeux décédés), suivie de la tuberculose extra-pulmonaire (n = 20 cas soit 35,71%), notamment la dans sa forme ganglionnaire (n=12 soit 21,4%) et la forme digestive (n = 8 soit 14,3%). Les autres I.O. étaient moins nombreuses : 3 cas de décès pour la cryptococcose neuro-méningée, soit 2,52%. Les infections non-opportunistes étaient représentées par l'hépatite B avec 3 cas de décès, soit 2,52%. Par ailleurs, nous avons enregistré 14 cas de décès de causes inconnues, soit 11,76%. Aucun décès dû aux effets secondaires des ARV n'a été mis en évidence.

## DISCUSSION

Malgré les difficultés méthodologiques liées au biais de sélection et aux données manquantes, cette étude nous a permis de déterminer la fréquence des décès des patients séropositifs sous traitement ARV souvenus dans et de décrire les principales causes de décès par rapport aux stades cliniques de la maladie. Les causes de décès pour les patients décédés à domicile n'ont pas été étudiées dans ce travail.

**Caractéristiques générales :** L'âge moyen des patients décédés était de 42 ans avec des âges extrêmes de 22 ans à 62 ans. Quatre personnes

décédées sur cinq étaient âgées de moins de 50 ans. La prédominance des adultes jeunes parmi les sujets décédés sous traitement ARV dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des sujets enregistrés dans les programmes de prise en charge des personnes vivant avec le VIH en Afrique sont des adultes jeunes, ce qui est logique compte tenu des données épidémiologiques de la maladie [10]. Les résultats thérapeutiques des antirétroviraux, y compris la mortalité et les réponses immuno-virologiques pourraient être potentiellement influencés par l'âge des sujets soumis à ces médicaments [9 ; 11]. La quasi-totalité (93,3%) de nos patients décédés était venue à un stade avancé de l'évolution de la maladie (stade III et IV de l'OMS) et dans un état de déficit immunitaire très avancé (55%) avec un taux de lymphocytes CD4 < 200 cellules par microlitre de sang à l'initiation du traitement ARV. Dans environ un dossier sur quatre (26,1%) le taux de CD4 n'était pas mentionné, suggérant que soit il n'a pas été fait ou a fait l'objet d'une omission lors du remplissage du dossier. Le fait que cet examen était à la charge du malade pendant la période couverte pour l'étude pourrait expliquer la non réalisation du taux des lymphocytes CD4 par certains patients et, partant, son absence dans certains dossiers.

**Mortalité :** Au total, 119 décès ont été enregistrés sur un effectif de 429 patients sous traitement ARV suivis dans le service, soit une fréquence de 27,7%. Ce taux est supérieur à celui rapporté aux Pays-Bas (9,3%) par *van Sighem et al.* [6]. Un taux élevé de décès sous traitement ARV à également été rapporté par *Etard et al.* au Sénégal (23%) [8] lors d'une étude sur la mortalité et les causes de décès des adultes recevant un traitement ARV. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette mortalité élevée chez les patients séropositifs soumis aux ARV en Afrique : l'arrivée tardive en milieu des soins et partant, l'initiation tardive des ARV, l'indigence des malades, l'automédication, le passage chez le « tradi-praticien », la prise en charge par les paramédicaux, les difficultés liées à la prise en charge de cette affection et son pronostic sombre.

Dans 47,9% les décès enregistrés étaient survenus dans les 6 premiers mois après l'initiation du traitement ARV contre un décès sur cinq (20,2%) au-delà des 6 premiers mois de traitement. Les délais entre le décès et l'initiation du traitement ARV variait entre 3 et 56 mois avec une moyenne de survenue au tours de la première année de mise sous ARV. Environ la moitié des décès enregistrés (48%) étaient survenues dans les 6 premiers mois de mise sous

traitement parmi lesquels plus de la moitié sont survenues dans les 3 premiers mois. Dans 31,9% des cas, le délai entre la survenue du décès et l'initiation du traitement ARV n'a pas pu être calculé soit parce que l'une ou l'autre des dates d'initiation du ARV et du décès était omises dans le dossier. En d'autres termes, au moins la moitié des cas de décès enregistrés dans notre étude étaient survenue dans la première année suivant l'initiation du traitement ARV et peut ainsi être classée dans le cadre des mortalités précoce sous traitement antirétroviral, les décès survenus au cours de 3 premiers mois pouvant dès lors être qualifiés de très précoces. La mortalité précoce (au cours des 12 premiers mois suivant l'initiation du traitement) chez des patients sous ARV reste élevée dans les pays à ressources limités : la moitié des décès sous ARV au Sénégal dont le tiers (33% vs 26,7% dans notre étude) au cours du premier trimestre suivant l'initiation des ARV (*Etard et al.* [8]) ; 77,1% des décès sous ARV en Afrique du sud dont 45% au cours des trois premiers mois suivant l'initiation du traitement ARV (*Mutevedzi et al.* [9]). Ailleurs, une étude comparant la mortalité et les causes de décès chez les personnes séropositives sous traitement ARV au Brésil et aux Etats-Unis [12], a montré qu'au Brésil si la mortalité globale au cours de la première année suivant le traitement ARV était faible (3,7%), 64,7% des décès enregistrés étaient survenus durant les trois premiers mois comparé aux mois suivants. Le contraire a été observé aux Etats-Unis, où 13,3% des décès étaient survenus durant les trois premiers mois suivant l'initiation des ARV et 48,9% des décès étaient concentrés entre le 6<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> mois qui ont suivi l'initiation des ARV. La mortalité élevée sous ARV dans les pays à ressources limités durant la première année suivant l'initiation du traitement comparée aux pays d'Europe et d'Amérique du nord pourrait partiellement s'expliquer par les faibles taux de CD4 et le stade plus avancé d'évolution clinique de la maladie à l'initiation des traitements dans ceux-là [12]. Dans notre étude les de CD4 effondrés et le stade très avancé qui caractérisent nos patient nous autorisent à pointer du doigt la maladie VIH elle-même comme cause plausible du nombre élevé de décès survenus immédiatement après l'initiation des ARV chez nos patients. On pourrait également à juste titre évoqué un syndrome de restauration immunitaire (SRI), mais celui-ci ne pouvaient être évalué dans cette étude étant donné l'absence de données sur l'évolution des CD4 dans les dossiers d'hospitalisation des patients. Ce manque à gagner pourrait ouvrir une piste de recherche sur la part du SRI dans la survenue précoce des décès après initiation des ARV.

**Causes des décès :** Sur les 119 cas de décès enregistrés sous traitement ARV durant la période d'étude, les infections opportunistes (I.O.) associées à l'infection par le VIH ont constitué les principales causes de décès (100 cas de décès, soit 84%). Les

principales I.O. observées étaient, par ordre de fréquence décroissante, la tuberculose pulmonaire, la toxoplasmose cérébrale, la maladie de Kaposi et la cryptococcose neuro-méningée avec respectivement 47,05%, 19,32%, 15,12% et 2,52% des causes de décès. Les autres causes non-opportunistes de décès retrouvées étaient représentées par l'hépatite B (4,20%). Pour 14 cas (soit 11,76%) la cause de décès n'était pas retrouvée. Plusieurs auteurs ont également observé que la mortalité au cours de la première année des traitements ARV était largement causée par les infections opportunistes avec la tuberculose constamment retrouvée à la tête des causes de décès dans toutes les catégories d'âges suivie de la cryptococcose neuro-méningée et d'autres I.O. [7 ; 8 ; 13 ; 14]. Dans leur étude comparant les causes de décès des patients sous traitement ARV au Brésil et aux Etats-Unis, *Grinsztejn et al.* [12] ont trouvé que les affections généralement en cause au Brésil étaient les infections opportunistes (61,8%) avec la tuberculose (TB) représentant 32,4% des décès, la cryptococcose neuro-méningée (11,8%), et la maladie de Kaposi (11,8%). La septicémie était impliquée dans 50% des décès au Brésil. Aux USA en revanche, contrairement au Brésil, les affections le plus généralement en cause de la mort sous ARV étaient les affections non-opportunistes (55,6% de patients), suivi des I.O. (33,3%), mais aucun cas de décès dû à la TB n'a été observé. Aux Etats-Unis, les I.O. les plus fréquentes étaient la cryptococcose neuro-méningée, les infections disséminées à *mycobacterium avium*, la toxoplasmose cérébrale et la pneumonie bactérienne récurrente.

Il n'y avait pas de décès dus aux effets secondaires des ARV ; cependant dans la littérature les causes de décès liés aux effets secondaires des ARV sont rares et sont imputables à l'acidose lactique et à des pancréatites aiguës justifiées par un dosage des lactates pour reconnaître précocement une acidose lactique secondaire à une toxicité mitochondriale des ARV [15]. Nous n'avons pas spécialement étudié dans ce travail la prévalence du syndrome de restauration immunitaire dans la mortalité précoce après initiation du traitement ARV. Cependant, ce syndrome pourrait avoir joué un rôle considérable dans la survenue des décès observés au cours de notre étude étant donné que les patients avec un taux fiable de CD4 à l'initiation des ARV, une infection virale ou mycobactérienne latente et une chute de la charge virale sont le plus grand facteur de risque de développer un tel syndrome [16]. Une récente méta-analyse ayant utilisé des données en provenance de plusieurs sources aussi bien dans les pays en développement que dans les pays développés [17] a même suggéré que le syndrome de restauration immunitaire pourrait être responsable de 21% de tous les décès survenant au cours d'un traitement ARV. Nous espérons que ce travail sera suivi d'autres études qui détermineront plus

spécialement la part du syndrome de restauration immunitaire dans la survenue des mortalités précoces chez les sous traitement antirétroviral, surtout celles attribuables à la tuberculose.

## CONCLUSION

La mortalité de l'infection par le VIH reste élevée dans notre service malgré l'introduction du traitement ARV. Elle concerne environ une personne sur quatre entamant une thérapie antirétrovirale ; plus la moitié de ces décès surviennent dans la première année suivant l'initiation du traitement dont une personne sur quatre les le premier trimestre suivant la mise sous ARV. Les patients décédés étaient principalement caractérisés par un faible taux de CD4 et un stade très avancé de l'évolution de l'infection à l'initiation des ARV. Les principales causes de décès étaient les infections opportunistes qui étaient responsable de quatre décès sur cinq avec la tuberculose en tête. La prévalence du syndrome de restauration n'a pas été évaluée dans cette étude mais elle pourrait avoir joué un rôle considérable dans cette mortalité précoce sous ARV, notamment au cours de 3 premier mois. Un dépistage précoce de l'infection par le VIH et une prise en charge précoce et optimale des infections opportunistes pourraient contribuer à inverser ces tendances.

## REFERENCES

- DORE GJ, LI Y, MCDONALD A, REE H, KALDOR JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:388-395.
- EGGER M, MAY M, CHENE G, PHILLIPS AN, LEDERGERBER B, DABIS F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119-129.
- BRAITSTEIN P, BRINKHOF MW, DABIS F, SCHECHTER M, BOULLE A, MIOTTI P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367:817-824.
- TUBOI SH, SCHECHTER M, MCGOWAN CC, CESAR C, KROLEWIECKI A, CAHN P, et al. Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:615-623.
- STERNE JA, HERNAN MA, LEDERGERBER B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 378-84.
- ARD I, VAN SIGHEM, MARK A, VAN DEWIEL, AZRA C, GHANIC, MARIELLE JAMBROES, PETER REISS, INGE C. GYSSENS, et al. On behalf of THE ATHENA COHORT STUDY GROUP. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003, 17:2227-2236.
- LAWN SD, MYER L, ORRELL C, BEKKER LG, WOOD R. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *AIDS* 2005; 19:2141-2148.
- ETARD JF, NDIAYE I, THIERRY-MIEG M, GUEYE NF, GUEYE PM, LANIECE I, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS* 2006; 20:1181-1189.
- MUTEVEDZI PC, LESSELLS RJ, RODGER AJ, NEWELL M-L. Association of Age with Mortality and Virological and Immunological Response to Antiretroviral Therapy in Rural South African Adults. *PLoS ONE* 2011, 6(7): 1 - 8.
- WELZ T, HOSEGOOD V, JAFFAR S, BATZING-FEIGENBAUM J, HERBST K, et al. Continued very high prevalence of HIV infection in rural KwaZulu-Natal, South Africa: a population-based longitudinal study. *AIDS* 2007, 21: 1467-1472.
- GEBO KA. Epidemiology of HIV and response to antiretroviral therapy in the middle aged and elderly. *Aging health* 2008, 4: 615-627.
- BEATRIZ GRINSZTEJN, VALDILEA G. VELOSO, RUTH K. FRIEDMAN, RONALDO I. MOREIRA, PAULA M. LUZ, DAYSE P. CAMPOS, et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS* 2009, 23:2107-2114.
- THE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN LOWER INCOME COUNTRIES (ART-LINC) COLLABORATION AND ART COHORT COLLABORATION (ART-CC) GROUPS. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367: 817-24.
- CASTELNUOVO B, MANABE YC, KIRAGGA A, KAMYA M, EASTERBROOK P. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis* 2009, 49: 965-972.
- FRANCOIS. I., LASSALE B, GISSELMANMA A et al. SIDA et cause de la mort : à propos d'un cas : *J Med Leg Droit Med* : 1994, Vol : 37 : 139- 142.
- SHELBURNE SA, MONTES M, HAMILL RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* (2006) 57, 167-170.
- MULLER M, WANDEL S, COLEBUNDERS R, ATTIA S, FURRER H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10: 251-261.