

Baisse des CD4 et risque de morbidité sévère chez les PVVIH avec une charge virale contrôlée après l'instauration d'un traitement cART entre 2006 et 2020

Maria Choufany¹, Laurence Weiss², Alain Makinson³, Helene Roul¹, Jean Michel Livrozet⁴, Valérie Pourcher⁵, Giovanna Melica⁶, Christophe Rioux⁷, Jean Paul Viard², Esaie Marshall¹, Sophie Grabar^{1,8}, Dominique Costagliola¹

¹Sorbonne University, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France, ²Clinical Immunology Department, AP-HP, Hôtel Dieu Hospital, Paris, France, ³University Hospital Montpellier, Inserm U1175, Montpellier, France ⁴Department of Infectious and Tropical Diseases, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁵Department of Infectious and Tropical Diseases, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, France, ⁶Infectious Diseases Department, Hospital Group Henri-Mondor/Albert-Chenevier, Créteil, France, ⁷Infectious and Tropical Diseases Department, Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, France, ⁸Public Health Department, Saint-Antoine Hospital, AP-HP Paris, France

Aucun lien d'intérêt



Contexte

- [Helleberg and al. *CID* 2013] a montré une association entre la baisse des CD4 et un risque élevé de maladies cardiovasculaires, de cancer et de décès chez les PVVIH dont la charge virale est contrôlée

CD4 Decline Is Associated With Increased Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Death in Virally Suppressed Patients With HIV

Marie Helleberg,¹ Gitte Kronborg,² Carsten S. Larsen,³ Gitte Pedersen,⁴ Court Pedersen,⁵ Niels Obel,¹ and Jan Gerstoft¹

¹Department of Infectious Diseases, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet; ²Department of Infectious Diseases, Copenhagen University Hospital, Hvidovre; ³Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital, Skejby; ⁴Department of Infectious Diseases, Aalborg University Hospital; and ⁵Department of Infectious Diseases, Odense University Hospital, Denmark

→ Danish HIV Cohort Study : entre 1995 et 2010

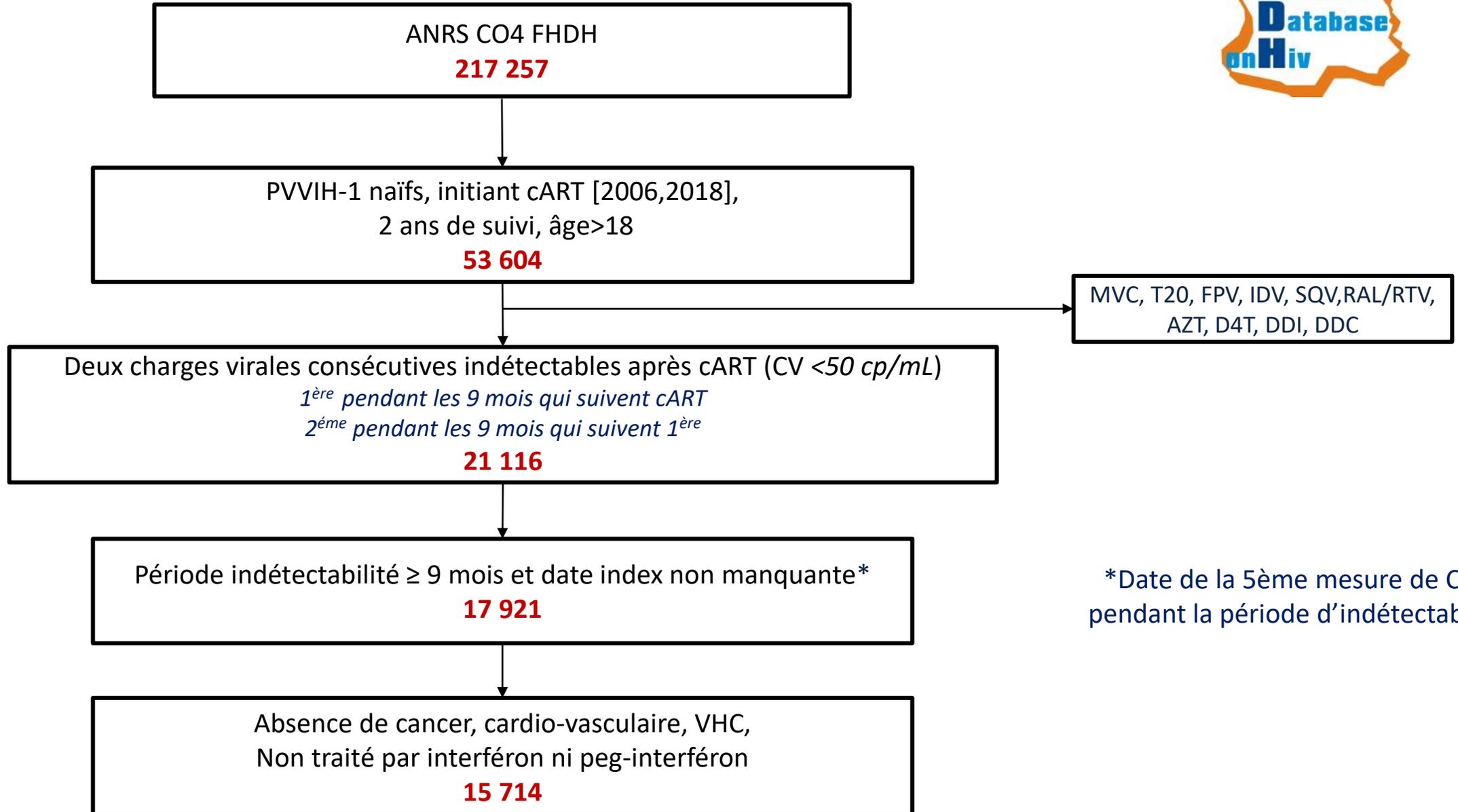
Objectifs

Chez les PVVIH avec une charge virale contrôlée vivant en France entre 2006 et 2020 :

- **Quelle est l'incidence de la baisse des CD4 ?**
- **Quels sont les facteurs associés à la baisse des CD4 ?**
- **Existe-t-il une association entre la baisse des CD4 et le risque d'événement cardiovasculaire, de cancer et de décès ?**

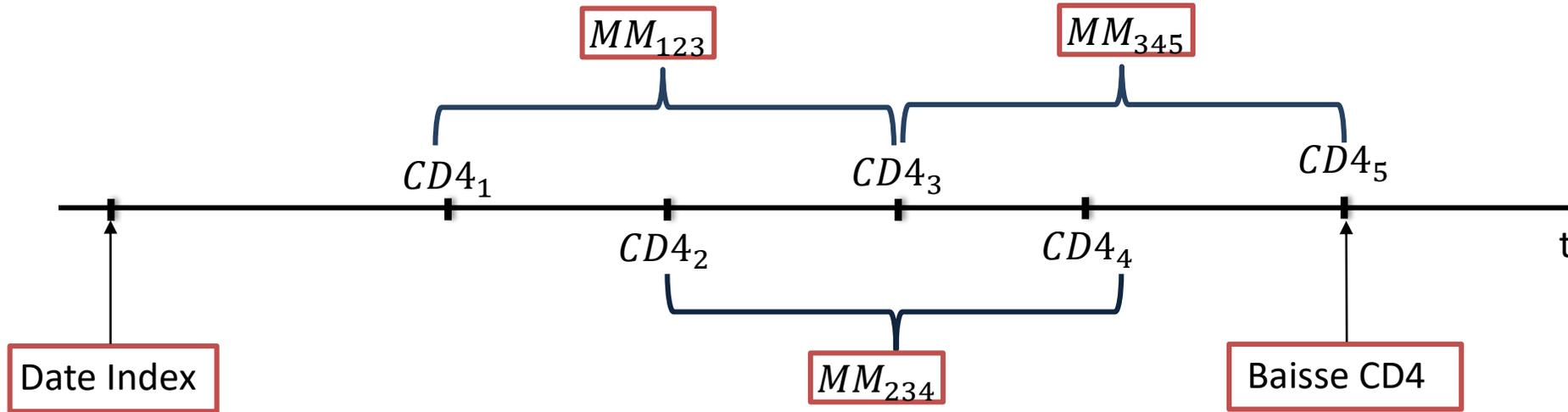


Population d'étude



Méthode : Baisse des CD4

Calcul des **différences relatives (DR)** des moyennes mobiles (MM) des CD4, par unité de temps :



$$\text{Moyennes Mobiles : } MM_{123} = \frac{CD4_1 + CD4_2 + CD4_3}{3} \text{ and } MM_{234} = \frac{CD4_2 + CD4_3 + CD4_4}{3}.$$

$$\text{Différence entre 2 moyennes mobiles consécutives : } DIF = MM_{123} - MM_{234}.$$

$$\text{Différence Relative : } DR = \frac{\frac{DIF}{MM_{123}}}{t_{CD4_4} - t_{CD4_1}}$$

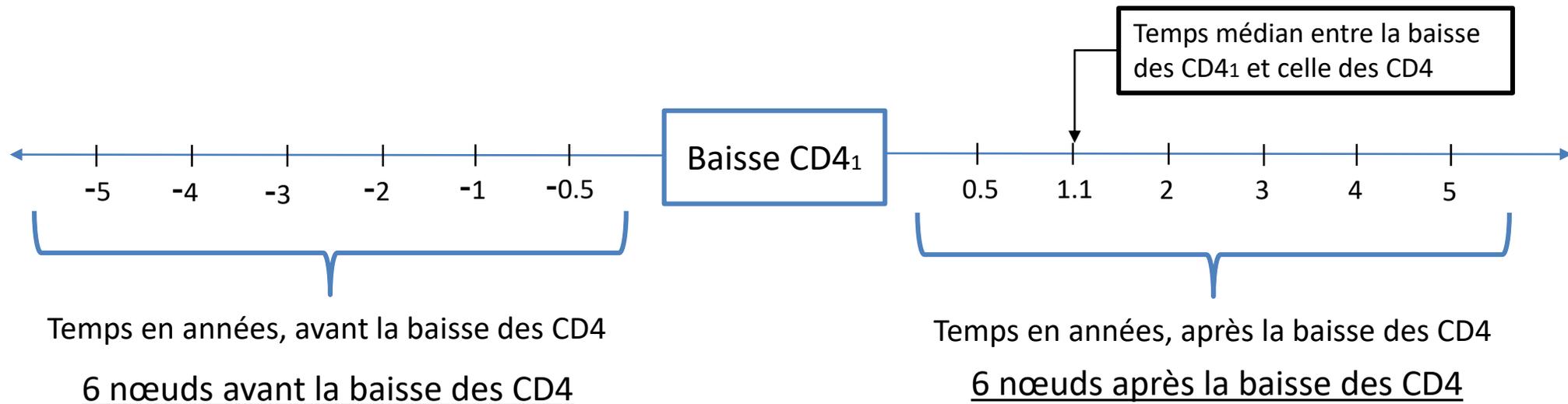
Baisse CD4 → **2 Différences Relatives (DR) consécutives**
avec une baisse d'au moins 15%

Modélisation des CD4, CD8 et lymphocytes totaux par splines cubiques

Splines Cubiques :

- Forme de modèle linéaire généralisé dans l'analyse de régression
- Modélisation de données non linéaires sur des intervalles avec des nœuds choisis

→ Baisse CD4₁ : date de 1^{ère} baisse des CD4



Facteurs associés à la baisse des CD4

Estimation du taux d'incidence (IR) et du rapport des taux d'incidence (IRR) d'un événement de baisse des CD4 par une régression de Poisson univariée et multivariée

Facteurs :

- Sexe x Origine x Groupe de transmission VIH
- Temps jusqu'à la suppression virale
- CD4 à l'initiation du traitement
- Age à l'initiation du traitement
- CV à l'initiation du traitement
- CD4/CD8 à l'initiation du traitement
- Sida à la date index

Morbidité et baisse des CD4

Estimation des taux d'incidence (IR) et des ratios du taux d'incidence (IRR) d'un évènement cardiovasculaire, cancer ou décès, en fonction de la survenue d'une baisse des CD4 ou non, avec une régression de Poisson univariée et multivariée

Evènements :

- Cardiovasculaire
- Cancer
- Décès
- Cardiovasculaire ou Cancer ou Décès

Codes CIM-10 :

- Évènements cardiovasculaires :
 - I20 to I25 (cardiopathies ischémiques)
 - I60 to I69 (maladies cérébrovasculaires)
- Cancers: C00 to C97

Facteurs pour Poisson multivariée :

- Sexe x Origine x Groupe de transmission VIH
- Temps jusqu'à la suppression virale
- CD4 à l'initiation du traitement
- Age à l'initiation du traitement
- Sida à la date index

Baseline :

Date index : Date de la 5ème CD4 pendant la période d'indétectabilité avec un délai d'au moins 2 mois entre chaque 2 mesures consécutives des CD4

Résultats : Description de la population à l'initiation du cART

| Caractéristiques à l'initiation cART : <u>Médiane [q1-q3]</u> | N = 15 714 | % |
|---|------------|------|
| Groupe transmission x Origine x Sexe | | |
| HSH | 7450 | 47.4 |
| Autres hommes ASS* | 1330 | 8.5 |
| Autres hommes | 2456 | 15.6 |
| Femmes ASS* | 2457 | 15.6 |
| Autres femmes | 2021 | 12.9 |
| Age : <u>38.2 [30.9-46.6]</u> | | |
| <30 | 3484 | 22.2 |
| [30-50[| 9491 | 60.4 |
| ≥ 50 | 2739 | 17.4 |
| CD4 [/mm³] : <u>345 [229-480]</u> | | |
| < 100 | 1604 | 10.2 |
| [100 – 200] | 1629 | 10.4 |
|]200 – 350] | 4797 | 30.5 |
|]350 – 500] | 4130 | 26.3 |
|]500 – 750] | 2613 | 16.6 |
| ≥ 750 | 941 | 6.0 |
| Charge Virale [copies/mL] : <u>43 183 [11 980-125 893]</u> | | |
| ≤ 5000 | 2277 | 14.5 |
|]5000 – 30 000] | 4335 | 27.6 |
|]30 000 – 100 000] | 4361 | 27.8 |
| >100 000 | 4741 | 30.2 |

*ASS : Afrique sub-saharienne

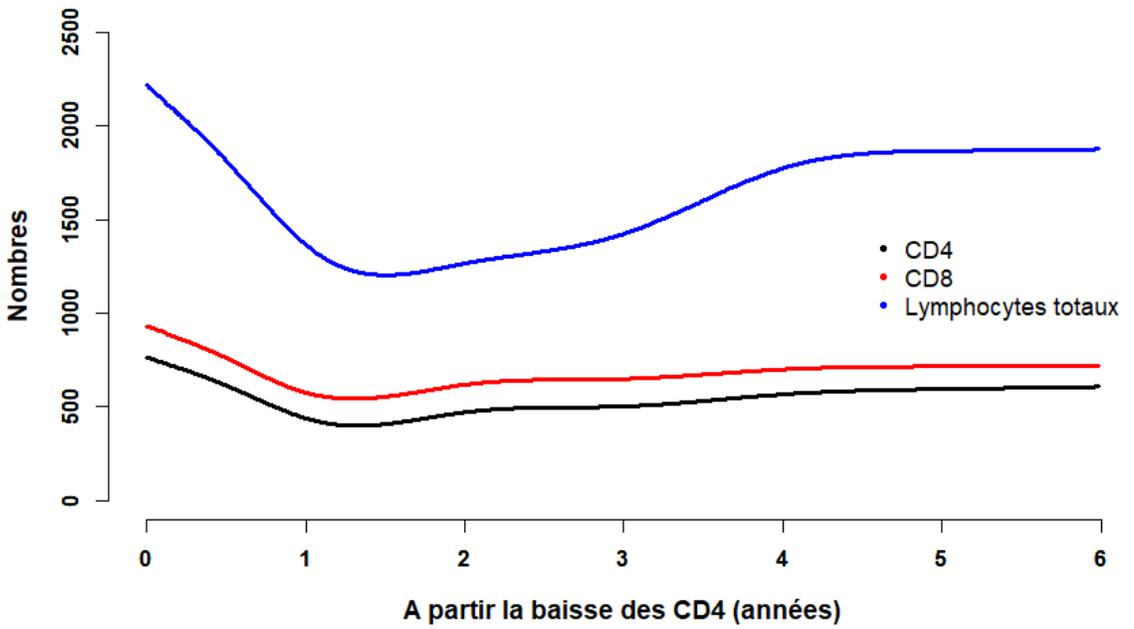
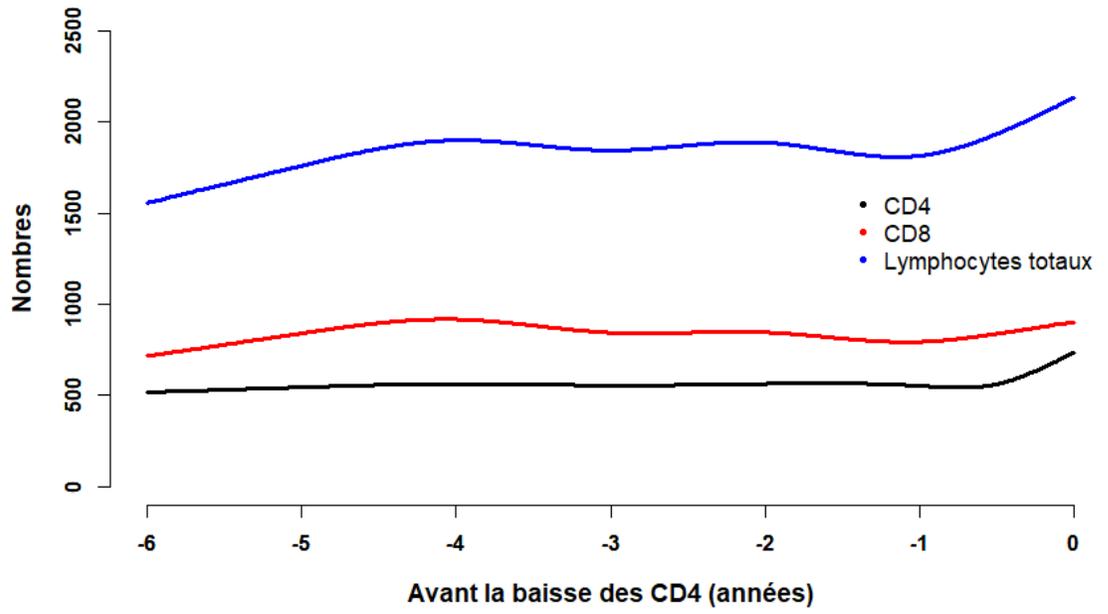
| Caractéristiques à l'initiation cART : | N = 15 714 | % |
|---|------------|------|
| Temps jusqu'à la suppression de la charge virale [mois] : <u>3.5 [2.1-5.4]</u> | | |
| [0 – 2[| 3791 | 24.1 |
| [2 – 4.5[| 6413 | 40.8 |
| [4.5 – 7.5[| 4492 | 28.6 |
| ≥ 7.5 | 1018 | 6.5 |
| Sida | | |
| Oui | 1151 | 7.3 |
| Non | 14563 | 92.7 |
| Période d'initiation cART initiation | | |
| 2006 – 2008 | 2024 | 12.9 |
| 2009 – 2011 | 4438 | 28.2 |
| 2012 – 2014 | 5772 | 36.7 |
| 2014 – 2016 | 3480 | 22.1 |
| Temps depuis le diagnostic VIH [mois] : <u>3.4 [1.0-25.4]</u> | | |
| <1 | 3841 | 24.4 |
| [1-3[| 3778 | 24.0 |
| [3-12[| 2709 | 17.2 |
| [12-24[| 1323 | 8.4 |
| ≥ 24 | 4063 | 25.9 |
| CD4/CD8 : <u>0.4 [0.2-0.6]</u> | | |
| . | 1568 | 10.0 |
| [0 – 0.5[| 9271 | 59.0 |
| [0.5 – 0.8[| 3176 | 20.2 |
| [0.8 – 1[| 845 | 5.4 |
| ≥ 1 | 854 | 5.4 |

Baisse des CD4

| | Participants avec Baisse CD4 | Participants sans Baisse CD4 |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| N | 181 | 15 533 |
| Temps de suivi moyen (années) | 5.9 | 4.7 |

Taux incidence pour baisse des CD4
(/1000 PA) [95%CI]

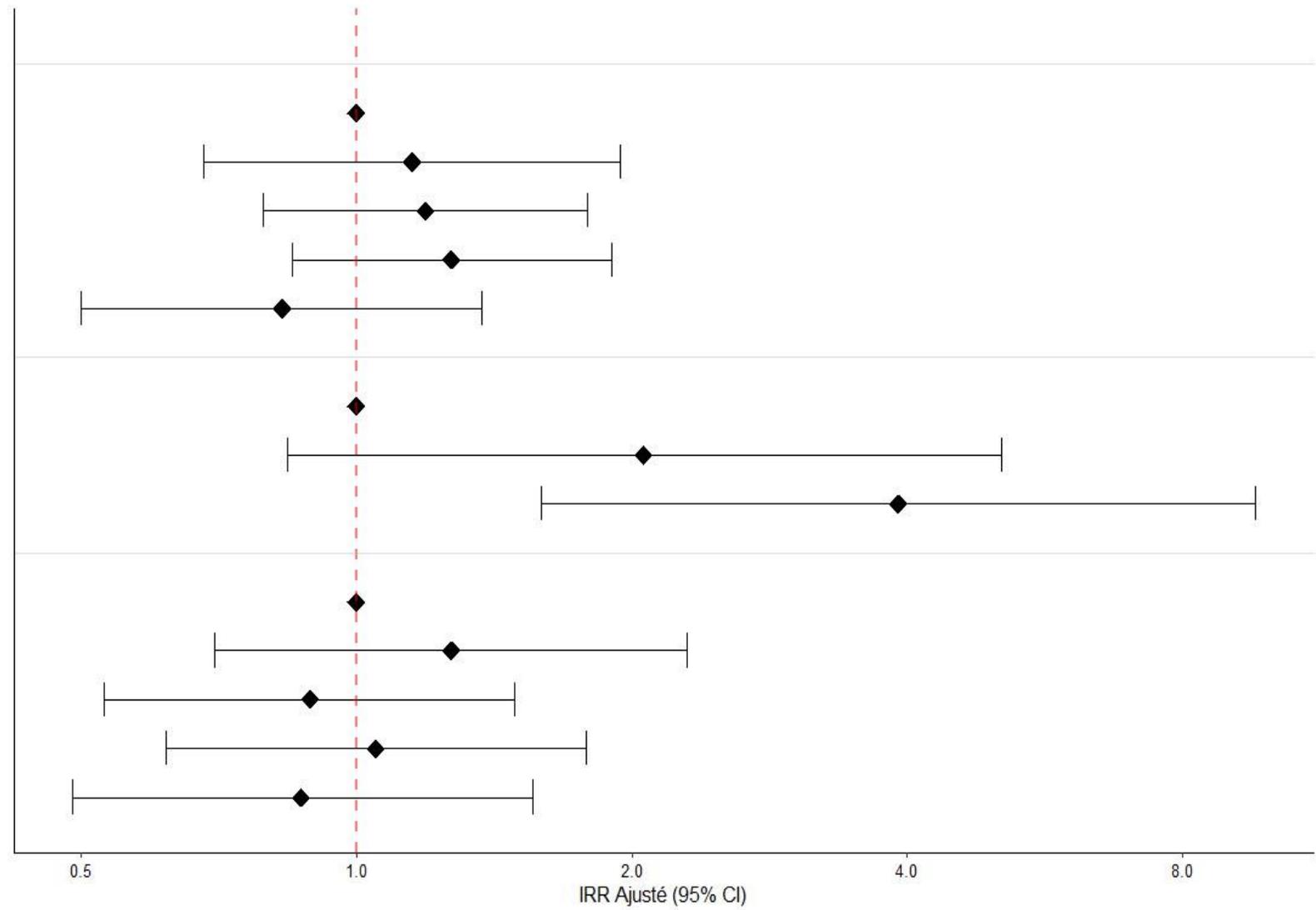
2.4 [2.1-2.8]



Délai médian entre la 1^{ère} et la dernière valeur permettant de définir une baisse de CD4 [mois] : 14.8 [Q1 : 12.2- Q3 : 18.3]

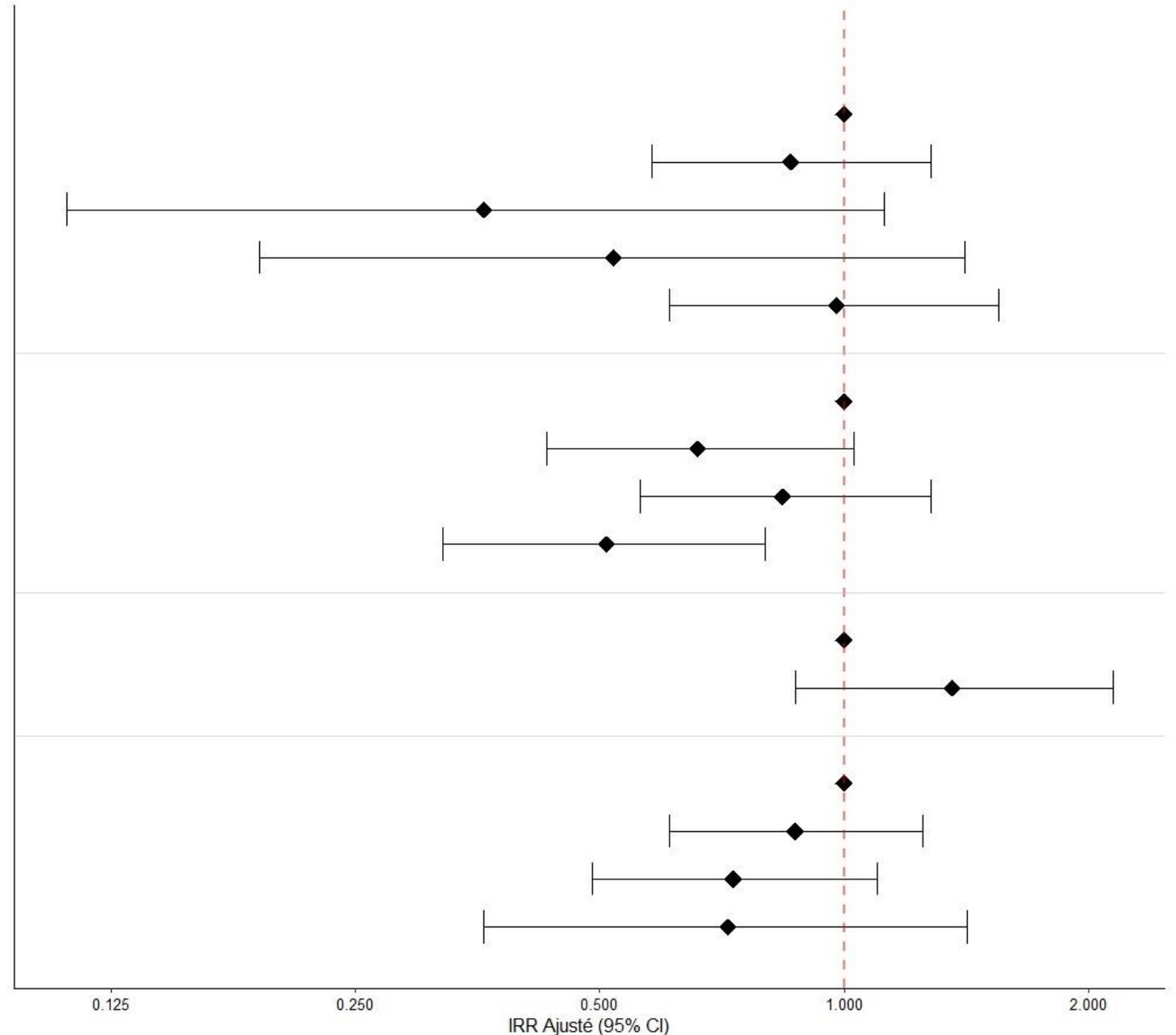
Facteurs Associés à la baisse des CD4 (1)

| | Nb evt | PA |
|----------------------------------|--------|-------|
| Sexe Origine Transmission | | |
| HSH | 79 | 39062 |
| Autres hommes ASS | 17 | 7334 |
| Autres hommes | 32 | 13344 |
| Femmes ASS | 34 | 13232 |
| Autres femmes | 19 | 11322 |
| Age [années] | | |
| <30 | 5 | 6019 |
| 30-49 | 87 | 50847 |
| → >=50 | 89 | 27428 |
| CD4 initiation cART | | |
| <100 | 19 | 8686 |
| [100-200[| 26 | 9357 |
| [200-350[| 58 | 29843 |
| [350-500[| 50 | 21731 |
| >=500 | 28 | 14677 |



Facteurs Associés à la baisse des CD4 (1)

| | Nb evt | PA |
|---|--------|-------|
| CD4/CD8 | | |
| [0-0.5[| 122 | 52581 |
| [0.5-0.8[| 31 | 15508 |
| [0.8-1[| 3 | 3628 |
| >=1 | 4 | 3302 |
| NA | 21 | 9274 |
| CV initiation cART | | |
| <=5000 | 35 | 11627 |
|]5000-30000] | 46 | 23139 |
|]30000-100000] | 61 | 24080 |
| >100000 | 39 | 25447 |
| SIDA | | |
| No | 160 | 76892 |
| Yes | 21 | 7402 |
| Temps jusqu'à suppression virale | | |
| [0-2[[mois] | 48 | 18956 |
| [2-4.5[| 77 | 34979 |
| [4.5-7.5[| 46 | 24850 |
| >= 7.5 | 10 | 5508 |



Association entre la baisse des CD4 et les morbidités sévères

| | Baisse CD4 | Nb evts | PA | IR/1000 PA (IC 95 %) | | IRR (IC 95 %) | |
|---------------------------|--------------|---------|--------|----------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| | | | | Non-ajusté | Ajusté | Non-ajusté | Ajusté |
| Cardio* | Non | 173 | 78 559 | 2.20 (1.90-2.56) | 1.41 (1.00-1.97) | 1 | 1 |
| | Oui < 6 mois | 1 | 83 | 12.10 (1.71-85.91) | 5.73 (0.78-41.92) | 5.5 (0.8-39.2) | 4.1 (0.6-29.2) |
| | Oui ≥ 6 mois | 1 | 603 | 1.67 (0.23-11.78) | 0.81 (0.11-5.92) | 0.8 (0.1-5.4) | 0.6 (0.1-4.1) |
| Cancer** | Non | 291 | 78 355 | 3.71 (3.31-4.42) | 2.14 (1.65-2.77) | 1 | 1 |
| | Oui < 6 mois | 5 | 71 | 70.40 (29.30-169.10) | 32.48 (13.01-81.07) | 19.0 (7.8-45.9) | 15.3 (6.3-36.9) |
| | Oui ≥ 6 mois | 5 | 558 | 8.95 (3.72-21.51) | 4.5 (1.81-11.15) | 2.4 (1.0-5.8) | 2.1 (0.9-5.1) |
| Décès*** | Non | 92 | 77 811 | 1.18 (0.96-1.45) | 0.88 (0.58-1.33) | 1 | 1 |
| | Oui < 6 mois | 2 | 70 | 28.54 (7.14-114.1) | 16.90 (4.00-71.50) | 24.1 (5.9-98.0) | 19.2 (4.7-78.6) |
| | Oui ≥ 6 mois | 1 | 548 | 1.83 (0.26-12.96) | 1.09 (0.15-8.02) | 1.5 (0.2-11.1) | 1.2 (0.2-9.0) |
| Cardio ou cancer ou Décès | Non | 541 | 73 327 | 7.38 (6.78-8.02) | 4.78 (3.98-5.57) | 1 | 1 |
| | Oui < 6 mois | 7 | 69 | 101.1 (48.22-212.2) | 51.55 (24.03-110.6) | 13.7 (6.5-28.9) | 10.8 (5.1-22.8) |
| | Oui ≥ 6 mois | 7 | 515 | 13.60 (6.48-28.52) | 7.66 (3.59-16.36) | 1.8 (0.9-3.9) | 1.6 (0.8-3.4) |

*Cardiovasculaire après baisse CD4 : 1 Infarctus du myocarde, 1 athérosclérose cérébrale

**Cancer après baisse CD4 : 4 maladies de Hodgkin, 1 Lymphome non-Hodgkinien, 1 poumon, 1 prostate, 1 pancréas, 1 moelle osseuse, 1 anus

*** Décès après baisse CD4 : 1 cancer du poumon, 1 cancer de la prostate, 1 endocardite infectieuse

Discussion

Synthèse:

Chez les PVVIH avec une suppression virale vivante en France entre 2006 et 2020 :

- ✓ La baisse des CD4 est un événement rare : IR = 2.4 [2.1-2.8]/1000 PA
- ✓ La baisse des CD4 est associée à :
 - Âge élevé : IRR , 4.0 [95% IC, 1.6-9.6] chez les >50 ans vs < 30 ans
 - Charge virale élevée : IRR , 0.5 [95% IC, 0.3-0.8] chez les >100 000 cp/mL vs ≤ 5 000 cp/mL à l'initiation du traitement
- ✓ Diminution du nombre de lymphocytes totaux → Lymphopénie globale

Par rapport aux PVVIH qui ne présentent pas de baisse, les PVVIH qui ont eu une baisse des CD4 :

- ✓ Risque augmenté de morbidité sévère après une baisse des CD4, dans les 6 mois suivant la baisse : IRR : 10.8 [95% IC, 5.1-22.8]

Limites :

- ❖ Petit nombre d'événements cardiovasculaires et de décès

Discussion

En comparaison avec les résultats de [Helleberg and al., 2013] :

| | Cohorte ANRS CO4 FHDH | Cohorte Danoise |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| Période de temps | 2006-2020 | 1995-2010 |
| IR Baisse CD4 /1000 PA | 2.4 [2.1-2.8] | 4.2 [3.2-5.4] |
| IRR : 6 premiers mois après la baisse | | |
| Cancer | 15.3 (6.3-36.9) | 13.7 (4.3-43.6) |
| Cardiovasculaire | 4.1 (0.6-29.2) | 11.7 (3.6-37.4) |
| Décès | 19.2 (4.7-78.6) | 4.3 (1.1-17.6) |

- ✓ Incidence plus faible de baisse des CD4 dans la cohorte Française, sans doute expliquée par la période d'étude plus récente
- ✓ Résultats similaires entre l'association du risque de baisse des CD4 et l'occurrence des morbidités sévères

Conclusion

- ✓ Comme le risque d'événements est augmenté dans les 6 mois qui suivent la baisse
=> Difficile de conclure à une cause ou à une conséquence de la baisse des CD4

Remerciements



www.ANRS-CO4.FHDH.fr

ANRS CO4-FHDH

- Participants
- TEC et centres cliniques
- U1136
- Institutions :



Ministère de la Santé (ATIH)

- **Groupe de travail:**

Maria Choufany , Laurence Weiss , Alain Makinson, Helene Roul, Jean Michel Livrozet, Valérie Pourcher, Giovanna Melica, Christophe Rioux, Jean Paul Viard, Esaie Marshall, Sophie Grabar, Dominique Costagliola

Remerciements



www.ANRS-CO4.FHDH.fr

Conseil Scientifique:

E Piet (COREVIH Auvergne Loire), A Gagneux-Brunon, C Jacomet (COREVIH Auvergne Loire), L Piroth (COREVIH Bourgogne Franche-Comté), F Benezit, M Goussef, P Tattevin (COREVIH Bretagne), F Bani Sadr (COREVIH Grand Est), I Lamaury (COREVIH Guadeloupe), M Nacher (COREVIH Guyane), H Bazus, O Robineau (COREVIH Hauts-de-France), R Calin, C Katlama, J L Meynard (COREVIH Île de France Centre), B Denis (COREVIH Île de France Est), S Matheron, J Ghosn, V Joly, M A Khuong (COREVIH Île de France Nord), F Caby, E Rouveix Nordon, P De Truchis (COREVIH Île de France Ouest), S Abgrall, A Chéret, C Duvivier (COREVIH Île de France Sud), A Becker, P Miailhes (COREVIH Lyon Vallée Du Rhône), S Abel (COREVIH Martinique), G Unal (COREVIH Normandie), A Makinson, G Martin-Blondel (COREVIH Occitanie), P Bouvet de La Maisonneuve (COREVIH PACA-Est), S Bregigeon, P Enel (COREVIH PACA-Ouest), C Allavena, V Rabier (COREVIH Pays-de-la-Loire), H Fischer, M Ploquin (trt5), L Marchand (ANRS-MIE), D Costagliola et S Grabar (CoPI, INSERM IPLESP).

Bureau: Sophie Abgrall (Béclère), Pierre Tattevin (Rennes), Pierre de Truchis (Garches), Hughes Fischer (TRT5) et pour l'Inserm U1136 de Dominique Costagliola (coPI), Sophie Grabar (PI).

Instance de coordination des COREVIH : Ministère de la Santé (T Kurth), Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, ATIH (C Guégant)

Centre d'analyse statistique : IPLESP, INSERM et Sorbonne Université

S Grabar (Investigatrice principale) D Costagliola (co-PI), M Choufany, E Marshal, P Lakrout, E Lanoy, S Leclercq, L Lièvre, H Selinger-Leneman, V Potard.

Centres Cliniques

✓ **Région Parisienne:** *Corevih Ile de France Centre* (Paris-GH Pitié-Salpêtrière; Paris-Hôpital Saint-Antoine; Paris-Hôpital Tenon), *Corevih Ile de France Est* (Bobigny-Hôpital Avicenne; Bondy-Hôpital Jean Verdier; Paris-GH Lariboisière-Fernand Widal; Paris-Hôpital Saint-Louis), *Corevih Ile de France Nord* (Paris-Hôpital Bichat-Claude Bernard; St Denis-Hôpital Delafontaine), *Corevih Ile de France Ouest* (Argenteuil-CH Victor Dupouy; Boulogne Billancourt-Hôpital Ambroise Paré; Colombes-Hôpital Louis Mourier; Garches-Hôpital Raymond Poincaré; Le Chesnay-Hôpital André Mignot; Mantes La Jolie-CH François Quesnay; Meulan-CHI de Meulan les Mureaux; Nanterre-Hôpital Max Fourestier; Poissy-CHI de Poissy; St Germain en Laye-CHI de St Germain en Laye; Suresnes-Hôpital Foch), *Corevih Ile de France Sud* (Clamart-Hôpital Antoine Béclère; Créteil-Hôpital Henri Mondor; Kremlin Bicêtre-Hôpital de Bicêtre; Paris-GH Tarnier-Cochin; Paris-Hôpital Européen Georges Pompidou; Paris-Hôpital Hôtel Dieu; Paris-Hôpital Necker adultes; Paris-CMIP Pasteur).

✓ **Régions:** *Corevih Alsace* (CH de Mulhouse; CHU de Strasbourg), *Corevih de l'Arc Alpin* (CHU de Grenoble), *Corevih Auvergne-Loire* (CHU de Clermont-Ferrand; CHU de Saint-Etienne); *Corevih Basse-Normandie* (CHU de Caen), *Corevih Bourgogne* (CHU de Dijon), *Corevih Bretagne* (CHU de Rennes), *Corevih Centre et Poitou Charentes* (CHRU de Tours), *Corevih Franche-Comté* (CH de Belfort; CHRU de Besançon); *Corevih Haute-Normandie* (CHU de Rouen), *Corevih Languedoc-Roussillon* (CHU de Montpellier; CHU de Nîmes), *Corevih Lorraine Champagne-Ardennes* (Nancy-Hôpital de Brabois; CHU de Reims), *Corevih de Midi-Pyrénées Limousin* (Toulouse-CHU Purpan), *Corevih Nord-Pas de Calais* (CH de Tourcoing), *Corevih PACA Est* (Nice-Hôpital Archet 1; CH Antibes-Juan les Pins; CHI de Fréjus-St Raphaël; CH de Grasse), *Corevih PACA Ouest* (Marseille-Hôpital de la Conception; Marseille-Hôpital Nord; Marseille-Hôpital Sainte-Marguerite; Marseille-Centre pénitentiaire des Baumettes; CH d'Aix-En-Provence; CH Arles, CH d'Avignon; CH de Digne Les Bains; CH de Gap; CH de Martigues; CHI de Toulon), *Corevih Pays de la Loire* (CHU de Nantes), *Corevih de la Vallée du Rhône* (Lyon-Hôpital de la Croix-Rousse; Lyon-Hôpital Edouard Herriot).

✓ **Outre mer:** *Corevih Guadeloupe* (CHU de Pointe-à-Pitre; CH Saint-Martin), *Corevih Guyane* (CH de Cayenne), *Corevih Martinique* (CHU de Fort-de-France), *Corevih de La Réunion* (St Denis-CHU Félix Guyon; St Pierre-GH Sud Réunion).

Merci pour votre attention!