

Le rapport CD4/CD8 est associé aux cancers mais pas aux autres événements non classant sida chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitement antirétroviral (ART). Cohorte APROCO/COPILOTE ANRS CO8.

Mariam NoëlieHéma¹, Tristan Ferry², Rodolphe Thiébaud³, François Raffi⁴, Christian Rabaud⁵, Catherine Lepout⁴, Vincent Le Moing¹.
1 Université de Montpellier, 2 CHU Lyon, 3 ISPED, Bordeaux, 4 CMIT Paris, 5 CHU Nancy.

Contexte et objectifs

- La morbidité chez les PVVIH est dominée par les événements non sida.
- Quelques études épidémiologiques suggèrent un sur-risque de morbi-mortalité chez les sujets ayant un rapport CD4/CD8 bas.
- La persistance d'un rapport CD4/CD8 bas est fréquente sous ART et serait en relation avec l'immunosénescence et/ou l'activation immunitaire.
- Au sein de la cohorte APROCO/COPILOTE qui dispose d'une validation et d'un monitoring rigoureux de la morbidité, nous avons cherché à déterminer si le rapport CD4/CD8 apportait une information supplémentaire par rapport aux autres marqueurs immuno-virologiques usuels, CD4 et charge virale ARN VIH plasmatique (CV).

Méthodes

- Cohorte de 1227 patients ayant débuté un ART avec inhibiteur de protéase entre 1997 et 1999 et ayant au moins 4 mois de suivi.
- Monitoring sur site de tous les événements graves (décès, invalidité ou hospitalisation).
- Validation des événements par un comité de cliniciens.
- Analyse des facteurs associés aux événements non sida par modèles de survie ajustés, mesure de l'association par le Hazard ratio (HR).
- Comparaison de 4 modèles de Cox ajustés incluant différentes mesures de la restauration immunitaire dépendantes du temps: (1) CD4, (2) rapport CD4/CD8, (3) CD4 et rapport CD4/CD8, (4) variable composite (CD4 < 500, CD4 > 500 et CD4/CD8 < 1, CD4 > 500 et CD4/CD8 > 1). Comparaison du maximum de vraisemblance estimé par le critère d'Akaike (AIC). Le modèle ayant l'AIC le plus bas est le meilleur.
- Même méthodologie pour les infections bactériennes, les événements cardio-vasculaires et les cancers.

Résultats

Durée de suivi médiane: 9 ans (IQR: 4-11); cohorte close en 12/2009.

Caractéristiques des 1227 patients à l'inclusion:

Age médian 36 ans, 77% d'hommes.
45% naïfs
VHC+: 23%; Ag HBs+: 5%

Evolution immuno-virologique depuis l'inclusion

	J0	1 an	9 ans	12 ans
N patients	1227	1089	551	252
% CV < 500 c/ml	0	60	87	93
Médiane CD4 (/mm ³)	278	410	530	585
Médiane CD4/CD8	0,3	0,45	0,6	0,8
% CD4/CD8 > 0,5	22	45	65	80
% CD4/CD8 > 1	2	10	20	30

Événements graves non sida:

1152 survenant chez 536 patients; incidence 7,6/100 patients-années.

Principaux événements:

- infections bactériennes: 21%, pneumonies: 10%
- événements cardio-vasculaires: 14%
- cancers: 10%
- événements digestifs: 8%, cirrhoses: 2%
- événements psychiatriques: 6%
- événements rénaux: 6%

En analyse multivariée, la survenue d'événements était significativement associée à:

- âge > 60 ans (HR = 2)
- stade sida (HR = 1,3)
- Infection VHB (HR = 1,5)
- Infection VHC (HR = 1,8)
- Dernière CV > 500 (HR = 0,6)

Ces variables ont été utilisées pour ajuster les modèles étudiant l'effet de la restauration immunitaire sur la survenue d'événements.

Restauration immunitaire au cours du temps et risque de survenue des événements non sida

Le rapport CD4/CD8 est associé à la survenue des événements mais cette association disparaît quand on prend en compte le taux de CD4. En effet, la comparaison des 4 modèles montre que le modèle associé au maximum de vraisemblance est le modèle 1 contenant uniquement les CD4.

Tous événements non sida			
Modèle 1			
Variable dépendante du temps	HR ajusté	IC 95%	p
CD4			
<100	1		
100-200	0,39	0,25-0,60	<0,001
200-500	0,43	0,30-0,61	<0,001
≥ 500	0,31	0,21-0,46	<0,001

En répétant les mêmes analyses sur les 3 types d'événements les plus fréquents, on n'observait pas d'association entre rapport CD4/CD8 et infections bactériennes ou événements cardio-vasculaires lorsqu'on ajustait sur les CD4.

En revanche, pour les cancers, c'est le modèle 2 qui était associé au maximum de vraisemblance, **un rapport CD4/CD8 < 0,5 était associé à un sur-risque de cancer.**

Cancers non classant sida			
Modèle 1 AIC = 936,79			
Variable dépendante du temps	HR ajusté	IC 95%	p
CD4			
<100	1		
100-200	0,22	0,05-0,92	0,04
200-500	0,35	0,13-0,92	0,03
≥ 500	0,22	0,08-0,59	0,002
Modèle 2 AIC = 932,16			
Rapport CD4/CD8			
<0,5	1		
≥0,5	0,47	0,29-0,76	0,002
Modèle 3 AIC = 938,41			
Variable dépendante du temps			
Immune restoration variable			
CD4 > 500/mm ³ , CD4/CD8 ≤ 1	1		
CD4 ≥ 500/mm ³ , CD4/CD8 > 1	0,64	0,62-1,23	0,34
CD4 < 500/mm ³	1,47	0,87-2,47	0,14
Modèle 4 AIC = 933,40			
Variable dépendante du temps			
CD4			
<100	1		
100-200	0,23	0,05-0,96	0,04
200-500	0,43	0,16-1,14	0,09
≥ 500	0,35	0,12-1,00	0,05
CD4/CD8 ratio			
<0,5	1		
≥0,5	0,53	0,31-0,90	0,02

Discussion/ Conclusions

- Le rapport CD4/CD8 augmente progressivement mais reste < 1 chez la majorité des PVVIH traités efficacement.
- Dans cette cohorte, les événements non sida sont fréquents mais ne sont pas associés au rapport CD4/CD8 lorsqu'on les considère globalement. La contradiction avec les publications précédentes sur le sujet (Serrano-Vilar, Plos Pathogens 2014; Mussini Lancet HIV 2015) s'explique peut-être en partie par les qualités de la cohorte APROCO/COPILOTE, un suivi prolongé et une analyse soignée et exhaustive de la morbidité.

- La plupart des événements non sida sont liés au mode de vie et au vieillissement et sont donc peu susceptibles d'être influencés par l'activation immunitaire ou l'immunosénescence.
- Les cancers sont plus dépendants du contrôle immunitaire ce qui pourrait expliquer leur association avec une restauration incomplète du rapport CD4/CD8.
- En pratique, un rapport CD4/CD8 < 0,5 est associé à un sur-risque important de cancer et pourrait donc justifier d'une stratégie plus intensive de prévention et de dépistage du cancer.

ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group :

Scientific Committee Steering Committee: Principal investigators: C. Lepout, F. Raffi, Methodology: G. Chêne, R. Salamon, Social sciences: JP. Moatti, J. Pierret, B. Spire Virology: F. Brun-Vézinet, H. Fleury, B. Masquelier[†], Pharmacology: G. Peytavin, R. Garraffo. Other members: D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, D. Salmon, A. Sobel.

Events validation committee L. Cuzin, M. Dupon, X. Duval, V. Le Moing, B. Marchou, T. May, P. Morlat, C. Rabaud, A. Waldner-Combernoux.

Project coordination L. Hardele, P. Reboud. **ANRS representatives** S. Couffin-Cadiegues, L. Marchand.

Methodological, statistical and other contributions A. Assuied, P. Carrieri, S. Habak, F. Couturier, C. Jadand, A. Perrier, M. Prêau, C. Protopopescu.

Promotion Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS, Action Coordonnée n°7).

Other support Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT ex APPIT), Sidaction Ensemble contre le Sida and associated pharmaceutical companies: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Pfizer and Roche.

Clinical Centres (investigators) Amiens (Pr JL. Schmit), Angers (Dr JM. Chennebault), Belfort (Dr JP. Fallier), Besançon (Pr C. Chirouze, Pr N. Magy-Bertrand, Pr P. Humbert), Bordeaux (Pr M. Dupon, Pr M. Longy-Boursier, Pr P. Morlat, Pr D. Neau), Bourg-en-Bresse (Dr P. Granier), Brest (Pr S. Ansart), Caen (Pr R. Verdon), Compiègne (Dr D. Merrien), Corbeil Essonne (Dr P. Chevojon), Créteil (Pr Y. Levy, Pr A. Sobel), Dijon (Pr L. Piroth), Garches (Pr C. Perronne), Lagny (Dr E. Froguel), L'Union (Dr J. Ceccaldi), Lyon (Pr C. Chidiac), Meaux (Dr V. Grégoire), Montpellier (Pr J. Reynes), Nancy (Pr T. May), Nantes (Pr F. Raffi), Nice (Pr JG Fuzibet, Pr P. Dellamonica), Orléans (Dr P. Arsac), Paris (Pr E. Bouvet, Pr F. Bricaire, Pr J. Monsonogo, Pr PM. Girard, Pr S. Herson, Pr C. Lepout, Pr G. Pialoux, Pr O. Sain, Pr D. Salmon, Dr P. Sellier), Poitiers (Pr P. Roblot), Reims (Pr R. Jaussaud), Rennes (Pr C. Michelet), Saint-Etienne (Pr F. Lucht), Saint-Mandé (Pr T. Debord), Strasbourg (Pr T. Martin), Toulon (Dr JP. De Jaureguiberry), Toulouse (Pr B. Marchou), Tours (Pr L. Bernard)