

## L'ethnie africaine influence la restitution immunitaire

à 48 mois de trithérapie antirétrovirale (HAART) et le succès immunologique (SI).

C. GUILLAUME<sup>1</sup>, Y. N'GUYEN<sup>1,2\*</sup>, V. BRODARD<sup>2</sup>,  
F. BANISADR<sup>1,2</sup>, R. JAUSSAUD<sup>1</sup>, L. ANDREOLETTI<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Immunologie Clinique, CHU Reims

<sup>2</sup> Laboratoire de Virologie médicale, CHU Reims and EA-4684, Faculté de Médecine, Reims.



# Introduction et objectif

- L'Afrique paie le plus lourd tribut à la pandémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1].
- Les personnes d'origine africaine (POA) ont un nombre absolu de lymphocytes CD4 comparable aux Caucasiens mais des différences immunologiques notables ont été retrouvées parmi les POA par rapport aux Caucasiens [2-5].
- Durant l'évolution naturelle de la maladie VIH, le nombre absolu de CD4 décroît plus lentement chez les POA que les Caucasiens mais une seule étude a rapporté une moindre ascension des CD4 chez les POA comparativement aux Caucasiens durant les 3 premiers mois de trithérapie antirétrovirale hautement active (HAART) [6-7].
- Nous avons mené une étude épidémiologique retrospective pour évaluer si l'origine africaine était indépendamment associée avec une moindre restitution des CD4, en tenant compte de tous les facteurs connus affectant la restitution immunitaire [8,9].

# Méthodes

- *Critères d'inclusion:*
  - patients adultes séropositifs pour le VIH-1
  - sous HAART en date du 31/12/2011
  - au CHU de Reims,
  - ayant donné leur consentement pour la numérisation de leur dossier grâce au logiciel Nadis®.
- *Collection des données:*
  - données sociodémographiques et cliniques,
  - nombre absolu de lymphocytes CD4 sanguins
  - charge virale VIH-1
  - à l'inclusion et durant le suivi à 6, 9, 12, 18, 24, 36 et 48 mois après le début de l'HAART.
- Base de données déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté (numéro 1585477).
- *Critères d'exclusion :*
  - patients avec une charge virale VIH-1 > 20 copies/ml (Taqman, Roche®) 6 mois après le début de l'HAART
  - patients avec une charge virale VIH-1 > 200 copies/ml ou plus d'une charge virale VIH-1 entre 20 et 200 copies/ml during le suivi.
  - patients perdus de vue,
  - patients avec un suivi < 9 mois
  - patients avec un nombre absolu de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> avant le début de l'HAART

# Méthodes

- *Objectif principal* = succès immunologique (SI) :
  - défini comme la présence d'un nombre absolu de CD4 au dessus de 500/mm<sup>3</sup> [10] dans plus de 50 % des valeurs collectées à 6, 9, 12, 18, 24, 36 et 48 mois après le début de l'HAART.
- Variables
  - âge, Stade CDC B or C et charge virale VIH-1 à l'inclusion étaient celles obtenues avant la première ligne de HAART en cas de patients à multiples lignes thérapeutiques.
  - Nombre absolu de CD4 à l'inclusion correspond à la valeur la plus basse avant l'HAART.
  - La dernière ligne de HAART a été considérée pour les données immunologiques et virologiques à 6, 9, 12, 18, 24, 36 et 48 mois sauf quand une ligne préalable a duré plus de 48 mois sans variation significative de la charge virale (cf critères d'exclusion ci-dessus).
- Sous type VIH-1 non B:
  - défini en cas de mutation aux positions 35, 36, 61, 69 ou 89 durant le séquençage de routine du gène pol,
  - conformément à l'algorithme ANRS [11].
- *Analyse statistique:*
  - Variables quantitatives comparées grâce au test de Mann Whitney
  - Variables qualitatives comparées grâce au test de Fisher ou au test du Chi<sup>2</sup>.
  - Une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme significative.
  - Toutes les variables avec un  $p < 0.20$  ont été entrées dans un modèle de régression logistique multivariée.
  - Analyses ont été réalisées grâce à Stat view 5.0 (SAS institute).

# Résultats

- Parmi les 575 patients séropositifs pour le VIH-1 suivis au CHU de Reims,
  - 280 patients présentaient les critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion.
  - Les patients exclus étaient Caucasiens et des POA dans 238 (80.6%) et 57 (19.3%) cas respectivement.
  - La cohorte de patients de l'étude comportait des Caucasiens et des POA dans 220 (78.6%) et 60 (21.4%) cas respectivement (Tableau 1).

**Tableau 1: Caractéristiques des Caucasiens et des POA inclus.  
DM: données manquantes; \*test de Fischer**

	POA n=60 (100%)	Caucasiens n=220 (100%)	DM	p
<b>Age moyen (années)</b>	<b>40.1</b>	<b>50.3</b>	0	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Sexe masculin (n=)</b>	<b>15 (25.0%)</b>	<b>174 (79.1%)</b>	0	<b>&lt;0.0001</b>
Contamination sexuelle (n=)	54 (90.0%)	192 (87.2%)	15	0.14*
Hépatite chronique B ou C (n=)	10 (16.6%)	32 (14.5%)	0	0.68
<b>Nombre médian d'années depuis seropositivité VIH-1 (années) [min-max]</b>	<b>7 [2-20]</b>	<b>14 [2-28]</b>	0	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Age &gt;50 ans au début de l'HAART (n=)</b>	<b>3 (5.0%)</b>	<b>61 (27.7%)</b>	0	<b>&lt;0.0002</b>
Patients avec charge virale VIH-1 >5 log <sup>10</sup> (copies/ml) au début de l'HAART (n=)	12 (20.0%)	53 (24.1%)	9	0.73
Nombre médian de CD4 à l'inclusion (cellules/mm <sup>3</sup> ) [min-max]	219 [3-415]	204 [1-479]	9	0.72
<b>Stade CDC B ou C (n=)</b>	<b>18 (30.0%)</b>	<b>103 (46.9%)</b>	0	<b>0.02</b>
<b>Sous type VIH-1 non B (n=)</b>	<b>32 (53.3%)</b>	<b>6 (2.7%)</b>	89	<b>&lt;0.0001</b>

# Résultats

- Les valeurs de CD4 collectées à 6, 9, 12, 18 et 24 mois après le début de l'HAART n'étaient pas différentes entre POA et Caucasiens (données non montrées).
- A 36 et 48 mois, le nombre absolu de CD4 étaient différents entre POA (n=38 et 31) et Caucasiens (n=167 et 148): 469 [93-677] versus 528 [45-1383] à 36 mois (p=0.03), et 449 [65-975] versus 569 [131-1698] cellules/mm<sup>3</sup> à 48 mois (p=0.02).
- La dynamique de reconstitution des CD4 sanguins est montrée dans la figure 1 pour les 150 Caucasiens et les 27 POA dont les nombres de CD4 étaient disponibles à l'inclusion et 48 mois après le début de l'HAART.
- Le SI était présent chez 142 des 220 Caucasiens (64.5%) versus 29 des 60 POA (48.3%) (p=0.02).
- Les variables indépendamment associées avec l'absence de SI sont montrées dans le tableau 2.

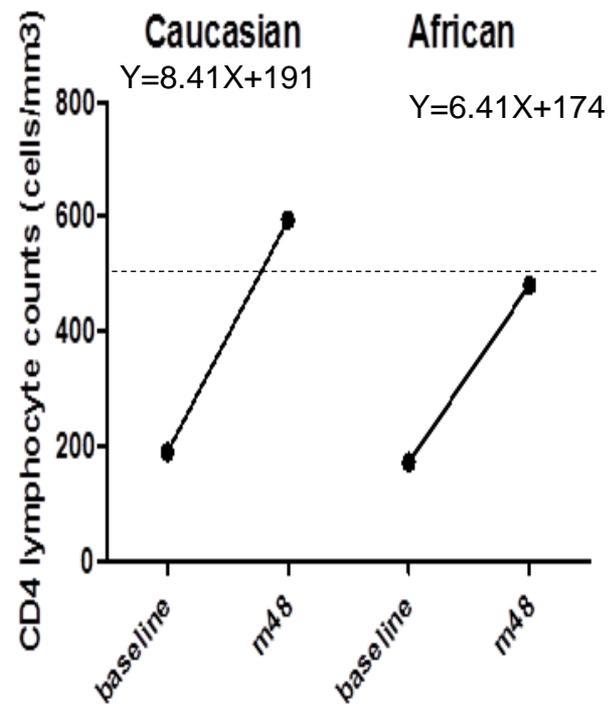
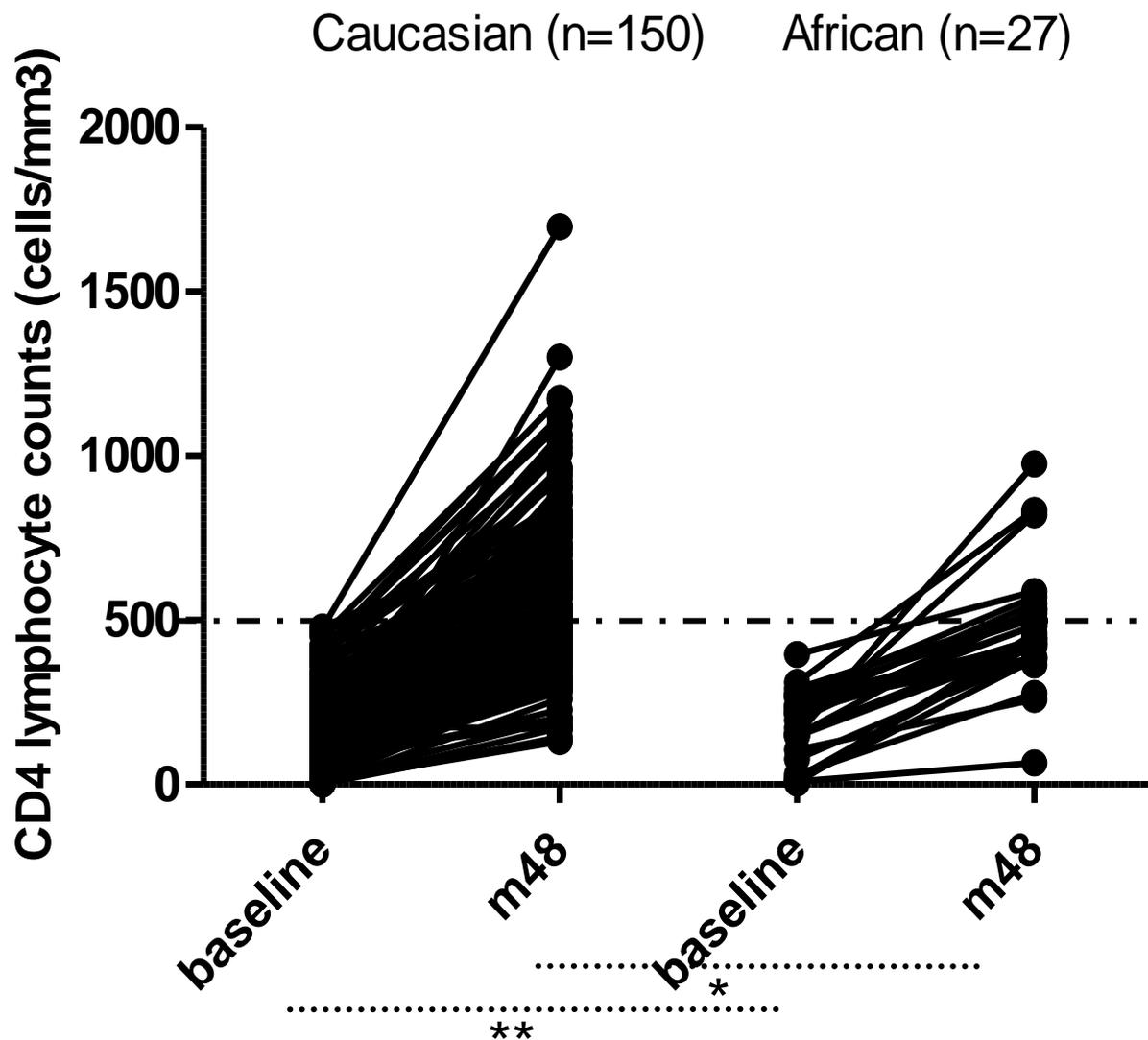


Figure 1: Evolution des CD4 à l'inclusion (baseline) et 48 mois (m48) après le début de l'HAART chez des patients séropositifs pour le VIH-1 caucasiens (Caucasian) et d'origine africaine (African).

\* Valeur de CD4 médiane à 48 mois : 574 [131-1698] versus 449 [65-975] CD4/mm<sup>3</sup> chez Caucasiens et les POA respectivement (p=0.02).

\*\* Valeur de CD4 médiane à l'inclusion : 188 [1-479] and 195 [4-396] CD4/mm<sup>3</sup> chez Caucasiens et les POA respectivement (p=0.63).

En haut à droite: Evolution moyenne des CD4 à l'inclusion et 48 mois après le début de l'HAART chez les Caucasiens et les POA (p=0.09).

**Tableau 2 : Variables significativement associées avec l'absence de Succès immunologique (SI).**  
**DM: Données manquantes, P\*: p analyse univariée, OR: Odds ratio, 95% IC: Intervalle confiance 95%,**  
**P\*\*: p analyse multivarié. Hosmer and Lemeshow goodness of fit : p=0.163** Analyse Mutivariée

	<b>Pas de SI n=109 (100%)</b>	<b>SI n=171 (100%)</b>	<b>DM</b>	<b>P*</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P**</b>
<b>Origine africaine (n=)</b>	<b>31 (28.4%)</b>	<b>29 (16.9%)</b>	<b>0</b>	<b>0.02</b>	<b>2.22</b>	<b>[1.097-4.504]</b>	<b>0.02</b>
Sexe masculin (n=)	77 (70.6%)	112 (65.5%)	0	0.37			
Contamination sexuelle (n=)	96 (88.1%)	150 (87.7%)	15	0.27			
Hépatite chronique B ou C (n=)	15 (13.8%)	27 (15.8%)	0	0.64			
<b>Nombre médian d'années depuis seropositivité VIH-1 (années) [min-max]</b>	<b>10 [2-26]</b>	<b>12 [2-28]</b>	<b>0</b>	<b>0.04</b>	<b>0.96</b>	<b>[0.922-1.007]</b>	<b>0.09</b>
<b>Age &gt;50 ans au début de l'HAART (n=)</b>	29 (26.6%)	35 (20.5%)	0	0.23			
Patients avec charge virale VIH-1 >5 log <sup>10</sup> (copies/ml) au début de l'HAART (n=)	29 (26.6%)	36 (21.0%)	9	0.33			
<b>Nombre médian de CD4 à l'inclusion (cellules/mm3) [min-max]</b>	<b>144 [1-338]</b>	<b>248 [1-479]</b>	<b>9</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.99</b>	<b>[0.988-0.994]</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Stade CDC B ou C (n=)</b>	<b>54 (49.5%)</b>	<b>67 (39.2%)</b>	<b>0</b>	<b>0.09</b>	<b>0.78</b>	<b>[0.408-1.485]</b>	<b>0.44</b>
Sous type VIH-1 non B (n=)	20 (18.3%)	18 (10.5%)	89	0.21			

# Conclusion

- Nos données suggèrent que l'ethnie africaine influence significativement la restitution des CD4, 48 mois après le début de l'HAART et la propension à atteindre le succès immunologique tel que nous l'avons défini.

# Références

- 1-Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)
- 2- Adoga MP *et al.* Scand J Immunol. 2012; **76**: 33-8.
- 3-Fernandez M *et al.* Arthritis Rheum. 2007; **57**: 576-84.
- 4- Padiyar A *et al.* Expert Rev Clin Immunol. 2011; **7**: 769-78.
- 5- Ge D *et al.* Nature. 2009; **461**: 399-40.
- 6- May M *et al.* J Infect Dis. 2009; **200**: 1729-35.
- 7- Smith C *et al.* J Infect Dis. 2004; **190**: 1860-8.
- 8- Moore R.D *et al.* Clin Infect Dis. 2007; **44**: 441-6.
- 9- Kaufmann GR *et al.* Arch Intern Med. 2003; **163**: 2187-95.
- 10- Lewden C *et al.* Int J Epidemiol 2012; **41**: 433-45
- 11-HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithm.ANRS, Oct 2011.

# Remerciements

- ViiV healthcare® and Fediadis Medica®.
- Christophe Strady, Christine Rouger et Jean Luc Berger