



HAL
open science

**Activation immunitaire, immuno-sénescence et
inflammation: Analyses statistiques des liens avec les
comorbidités non liées au VIH lors de l'infection par le
VIH**

Alexandra Ozanne

► **To cite this version:**

Alexandra Ozanne. Activation immunitaire, immuno-sénescence et inflammation: Analyses statistiques des liens avec les comorbidités non liées au VIH lors de l'infection par le VIH. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT: 2017BORD0846 . tel-01757534

HAL Id: tel-01757534

<https://theses.hal.science/tel-01757534>

Submitted on 3 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITE DE BORDEAUX**

Ecole doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

SPECIALITE SANTE PUBLIQUE, OPTION EPIDEMIOLOGIE

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Par Alexandra OZANNE

**Activation immunitaire, immuno-sénescence et
inflammation : Analyses statistiques des liens avec les
comorbidités non liées au VIH lors de l'infection par le VIH**

Sous la co-direction du Docteur Linda WITTKOP et du Docteur Isabelle PELLEGRIN

Soutenue le 05 Décembre 2017

Membres du Jury

Mme Dominique COSTAGLIOLA, DR, UMR S 1136, Paris	Président
M. Victor APPAY, DR, INSERM U1135, Paris	Rapporteur
Mme Laurence MEYER, PU-PH, INSERM SC10-US19, CESP, Paris	Rapporteur
Mme Karen LEFFONDRE, MCF, INSERM U1219, Bordeaux	Examineur
Mme Linda WITTKOP, MCU-PH, INSERM U1219, Bordeaux	Co-directeur
Mme Isabelle PELLEGRIN, PH, Service d'immunologie-Immunogénétique, Hôpital Pellegrin, Bordeaux	Co-directeur

RESUME

Activation immunitaire, immuno-sénescence et inflammation : Analyses statistiques des liens avec les comorbidités non liées au VIH lors de l'infection par le VIH

Les thérapeutiques antirétrovirales ont permis d'augmenter la survie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Cependant, de nombreuses comorbidités non liées au VIH émergent et sont une préoccupation majeure dans la prise en charge des patients. L'activation, l'inflammation et l'immuno-sénescence pourraient jouer un rôle majeur dans ce processus. De nombreux marqueurs existent pour mesurer ces dysfonctionnements et ils ont souvent été considérés sans prendre en compte leur possible interdépendance. Les objectifs de cette thèse étaient i) de proposer une combinaison de ces marqueurs, ii) d'évaluer l'association entre la combinaison de ces marqueurs et la présence des comorbidités, et iii) d'évaluer l'association entre la combinaison de ces marqueurs, et le risque de survenue des comorbidités et de la mortalité chez des PVVIH inclus dans la sous étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Nous avons identifié deux scores : le score CIADIS cellulaire et soluble. Le score cellulaire était plutôt associé à la multimorbidité et à la survenue d'une nouvelle comorbidité quelle qu'elle soit. Le profil des dysfonctionnements immunitaires sous-jacent était différent lorsque l'on s'intéressait aux comorbidités séparément. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que différents profils d'activation, d'inflammation et de sénescence sous-jacents pourraient être impliqués dans le développement de différentes comorbidités. Nos résultats montrent que des analyses intégrant de nouveaux biomarqueurs pourraient accroître la compréhension des comorbidités. Nous allons continuer de travailler sur l'identification des profils de dysfonctionnements immunitaires pour des comorbidités spécifiques.

MOTS-CLES

VIH, activation immunitaire, inflammation, immuno-sénescence, comorbidités non liées au VIH

ABSTRACT

Immune activation, -senescence and inflammation: Statistical analyses of the association with non-HIV related comorbidities in HIV infection

Antiretroviral therapies have improved the survival of HIV-infected people. However, many non-HIV-related comorbidities occur and represent a major concern in patient care. Activation, inflammation and immunosenescence could play a major role in this process. Many markers can measure those dysfunctions and they are often used without accounting for their possible interdependency. The objectives of this thesis were i) proposing a combination of those markers, ii) assessing the association between the combination of markers and the presence of comorbidities and iii) assessing the association between the combination of markers and the risk of occurrence of comorbidities and mortality in HIV-infected patients included in the sub-study CIADIS from cohort ANRS CO3 Aquitaine. We identified two scores: the cellular and the soluble CIADIS scores. The cellular score was mostly associated to multimorbidity and occurrence of any kind of new comorbidity. The profile of underlying immune dysfunctions was different when looking separately at the comorbidities. These results support the assumption that several underlying profiles of activation, inflammation and senescence could be involved in the development of different comorbidities. Our results show that integrating new biomarkers in analyses could improve the understanding of comorbidities. We will continue to work on the identification of profiles of immune dysfunctions for some specific comorbidity.

KEYWORD

HIV, immune activation, immune senescence, inflammation, non-HIV-related comorbidities

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Dominique COSTAGLIOLA

C'est un honneur que vous me faites en acceptant d'être Présidente de cette thèse et je vous remercie beaucoup d'avoir accepté cette fonction. Soyez assurée de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Victor APPAY

Je vous remercie d'avoir une nouvelle fois accepté de faire partie de ce jury, en tant que rapporteur cette fois. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon sujet de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame Karen LEFFONDRE

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta pédagogie et ta disponibilité à chaque fois que j'en ai eu besoin. Sois assurée de toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Laurence MEYER

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse. Soyez assurée de mes remerciements pour le temps précieux que vous y avez consacré.

A Isabelle Pellegrin

Isabelle, merci infiniment de m'avoir co-dirigée pendant cette thèse. Merci pour ta bienveillance, tes encouragements et ta disponibilité malgré ton emploi du temps de Ministre. Merci de m'avoir guidée dans ce monde complexe qu'est celui de l'immunologie. Je suis impressionnée par ton dynamisme et par ta façon de rebondir sur n'importe quel sujet. A chaque fois que je t'envoyais un rapport énorme rempli de résultats statistiques (parfois incompréhensibles), dans la journée qui suivait, tu en faisais un résumé avec une interprétation tellement juste que cela a toujours forcé mon admiration.

A Linda Wittkop

Je te remercie de tout mon cœur de m'avoir dirigée tout au long de cette thèse. Je te remercie pour les connaissances que tu m'as apportées en épidémiologie et dans la recherche en général. J'admire ton enthousiasme, Merci de t'être rendue disponible à tout moment même lorsque ton agenda était surchargé. Merci de m'avoir épaulée dans les petits comme dans les grands moments compliqués. Merci pour ta gentillesse, pour ta patience et de toujours avoir su me remotiver quand il le fallait et surtout d'avoir trouvé les façons de le faire.

A mes amis

Ma pitchounette, merci d'être là depuis plus de 10 ans maintenant. Même si on ne se voit pas beaucoup, j'ai l'impression que tu me connais par cœur, ce qui m'a beaucoup aidé pendant les moments un peu plus compliqués de ces trois dernières années.

Ma Doudou, Aida, que d'années partagées. Merci pour ton amitié, pour ton soutien, pour ta gentillesse, pour ta bienveillance et j'en passe. J'ai pu compter sur toi à n'importe quel moment et je ne sais comment t'en remercier. Merci aussi à Mehdi de m'accueillir toujours à bras ouverts chez vous.

Txomin et Chachou, vous êtes les premiers contacts que j'ai eus sur Bordeaux. Merci d'avoir été toujours présents en toutes circonstances, vous m'avez aidé d'une façon que je ne saurais décrire et pour tout ça, je vous remercie du fond du cœur.

Aux amis Ispediens, *Les filles, Chloé, Emilie, Perrine et Astou*. Il y a de ces amitiés dont on sait qu'elles sont faites pour durer. Merci pour votre soutien tout au long de ces trois ans et merci de m'avoir supportée dans des moments pas toujours très fun. A tous ces fous rires, ces soirées à refaire le monde, ces dos d'ânes imaginaires, aux découvertes culinaires et j'en passe ! *Aux acolytes Henri et Loïc*, vos « ziiiiit » et vos « bon aprèm » vont me manquer. Faites attention, j'ai toujours des vidéos de vous prouvant de vos très grands talents de danseurs. A *Mat'Mat', Anaïs et Boris*, merci pour votre bonne humeur, vos sourires et votre soutien. L'ACP et les modèles mixtes n'ont presque plus de secrets pour moi grâce à vous. A vous que je n'ai pas pu classer comme de simples collègues, vous qui êtes devenus des partenaires de soirées, de week-ends endiablés et de fous rires plus mémorables les uns que les autres, je vous remercie du fond du cœur.

A ma coloc

Il fallait bien une partie spéciale pour toi ! Merci Perrine pour cette année partagée à vivre ensemble. Merci pour ces fous rires, ces émissions de télé dont je tairai le nom devant lesquelles on passe des heures à rigoler et pour ces soirées d'écriture de thèse à écouter en boucle du Sardou. Tu as été d'un soutien et d'une aide incroyable pendant ces dernières semaines d'écriture et sans toi à la maison, je pense que ça aurait été bien compliqué ! J'espère que dans quelques semaines, je serais à la hauteur de ce que tu as fait pour moi.

A mes collègues

Au bureau John Snow. Merci à Hadrien, Bruno, Chariff, Laura, Solène, Myriam, Irène et Leslie pour l'ambiance chaleureuse qu'il y a eu pendant ces trois années. Merci pour tous ces échanges professionnels et personnels ainsi que pour vos attentions à mon égard pendant ces dernières semaines.

A tous les collègues de l'ISPED et à ceux du CMG, je vous remercie et vous dis à bientôt. Une petite pensée particulière pour Laure. Merci pour ton soutien et pour les rigolades de cet été à Luxey.

A ma famille

Que dire... Je crois qu'une thèse entière ne suffirait pas à vous remercier. Merci pour votre soutien sans faille.

Maman, merci d'être toi. Bien plus qu'une maman, tu es mon pilier. J'ai toujours été impressionnée par cette connexion que l'on a qui fait que tu savais tout le temps quand j'avais besoin d'un petit coup de fil pour me remonter le moral.

Pat', merci pour tous tes conseils les plus précieux les uns que les autres, et même si ça n'en a pas toujours l'air, je les prends toujours attentivement en compte. Je ne saurais jamais assez vous remercier pour tout ce que vous êtes et ce que vous faites pour moi.

Mon Papa, Daddy, merci pour ta présence, ton amour et pour ton aide dans des moments où j'en avais vraiment besoin.

Sylvie, ma boulette, merci pour toutes ces années de complicité, d'échanges, de rires, de larmes et j'espère qu'il y en aura encore plein d'autres.

A vous quatre, mes 4 parents, merci pour cette famille que vous nous avez donné qui fait ce que je suis et qui m'a permis de faire le chemin que j'ai parcouru jusqu'à maintenant.

A mes nombreux frères et sœurs. A mon Titi qui m'impressionne tous les jours par sa façon de voir la vie. Merci pour ta bonne humeur et ton affection. A Kathleen, ma cacahuète, merci pour ces heures de rigolades, de partages, et de tests culinaires ratés (le plafond blanc de la maison se souvient encore des ballons au chocolat !). A ma grande sœur Caro, même si nous sommes loin, merci pour tous ces bons moments partagés. Je crois que personne d'autre que toi n'aurait pu me faire participer à des comédies musicales ou à des pièces de théâtre made in « nous ». Marco, merci de m'avoir changé les idées, merci pour ces heures d'échanges à papoter autour d'un café qui m'ont permis de prendre du recul et de me faire grandir. Je n'oublierai jamais que c'est grâce à toi, un après-midi de janvier 2016 à Marcheprime, que j'ai eu un déclic et que j'ai pris conscience de la voie que j'avais envie de suivre. A Leslie, merci d'avoir été là dans les bons moments comme dans les mauvais. Et enfin à Max, merci pour ton soutien, tes coups de fils à refaire le monde, à me remotiver, à me secouer quand je devenais un peu trop pessimiste. Tu n'as jamais eu peur de me froisser et as toujours su trouver les mots pour me remonter le moral. Merci beaucoup mon petit frère.

Un grand merci un peu particulier à ma tante, ma marraine. Marraine, je crois que je n'aurais jamais assez de mots pour te remercier de ce que tu fais pour moi. Merci pour tous ces moments partagés lors de ma vie parisienne, pour tous les restos, ciné (ça me manque, j'ai perdu ma partenaire de 7^{ème} art). Merci pour ce magnifique voyage en Grèce qui m'a mis des étoiles plein les yeux et qui m'a surtout permis de souffler avant d'attaquer la dure période d'écriture de thèse.

Merci à ma cousinette Chloé, à Frankinou et aux deux choupinous Nils et Nans, pour tous ces bons moments partagés de rires et de tendresse. Merci à Jean-Michel et Ghislaine de toujours m'accueillir à bras ouverts.

Merci à mes cousines de cœur, Anne-Alex et A.D. Quand je fais un bilan de toutes les années que nous avons partagé, je ne vois que des rires et de la bonne humeur.

A Mémé et Pépé. Mémé, merci de toujours m'accueillir comme si j'étais ta petite fille et merci d'avoir toujours une pensée pour moi.

A Papi Jacques et mamie Anne, parce que vous ferez toujours partie de ma famille et que où que vous soyez, je suis sûre que vous veillez sur nous. Je ne vous oublierai jamais.

Et je finirai ces remerciements en dédiant cette thèse à mes grands-parents. Tout d'abord à toi Monilou qui pendant mes 7 années à Paris, m'a accueilli quasiment tous les soirs à dîner, moments que j'attendais avec impatience pour discuter et échanger avec toi. Ils me manquent beaucoup. Merci pour ton ouverture d'esprit et tes conseils toujours très avisés. Et enfin merci à mon Papi et à ma Mamina. Je crois que vous êtes le roc de toute cette famille et que sans vous, cela n'aurait pas été pareil. Merci infiniment pour être ce que vous êtes, merci pour votre amour, pour votre ouverture d'esprit, et merci de m'avoir inculqué les valeurs qui sont les miennes à présent. Je vous dédis cette thèse parce que grâce à vous, je me suis «accrochée».

Table des matières

Liste des abréviations.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	12
1. INTRODUCTION.....	13
1.1. Généralités sur l'infection par le VIH.....	14
1.1.1. Histoire naturelle de l'infection par le VIH.....	14
1.1.2. Les traitements antirétroviraux.....	14
1.2. Activation et inflammation immunitaire.....	16
1.2.1. Processus d'activation immunitaire dans des conditions physiologiques.....	16
1.2.2. L'activation immunitaire lors de l'infection par le VIH.....	18
1.3. Comorbidités, multimorbidité non liées au VIH et mortalité lors de l'infection par le VIH.....	22
1.3.1. Maladies cardiovasculaires.....	24
1.3.2. Diabète et troubles métaboliques.....	25
1.3.3. Troubles de la fonction rénale.....	26
1.3.4. Cancers.....	27
1.3.5. Troubles neurocognitifs.....	29
1.3.6. Mortalité.....	30
1.4. Problématiques méthodologiques.....	32
1.4.1. Scores existant dans la littérature.....	32
1.4.2. Méthodes pour la combinaison de plusieurs marqueurs.....	33
1.5. Justification et hypothèses.....	34
2. OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE.....	36
2.1. Objectifs principaux.....	36
2.2. Objectifs secondaires.....	37
3. MATERIEL ET METHODES.....	38
3.1. Schémas des études utilisées.....	38
3.1.1. Cohorte ANRS CO3 Aquitaine.....	38
3.1.2. Sous-étude CIADIS (Chronic Immune Activation and Senescence).....	38
3.2. Population d'étude.....	40
3.3. Marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence mesurés.....	40
3.4. Définition des autres variables d'intérêt.....	42
3.5. Définition des comorbidités non liées au VIH.....	43

4. Combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence	45
4.1. Méthodes	45
4.2. Résultats	47
4.2.1. Description de la population	47
4.2.2. Combinaison des marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence	52
5. Associations transversales entre les marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence, et les comorbidités non liées au VIH	60
5.1. Méthodes	60
5.1.1. Critères de jugement principaux.....	60
5.1.2. Stratégie d'analyse.....	60
5.2. Résultats	64
5.2.1. Association avec la présence de multimorbidité	64
5.2.2. Association avec la MRC	71
5.1.2. Associations avec les autres comorbidités non liées au VIH	78
6. Associations longitudinales entre les marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence, et les comorbidités non liées au VIH	83
6.1. Méthodes	83
6.1.1. Critères de jugement principaux.....	83
6.1.2. Stratégies d'analyse	83
6.2. Résultats	87
6.2.1. Association avec la survenue d'une nouvelle comorbidité, quelle qu'elle soit	87
6.2.2. Association avec la survenue d'une autre comorbidité spécifique	90
6.1.2. Association avec l'évolution du DFGe	95
6.1.1. Association avec la mortalité	104
7. DISCUSSION	107
8. CONCLUSION GENERALE / PERSPECTIVES	123
REFERENCES.....	125
ANNEXES.....	125

Liste des abréviations

ACP	Analyse en Composante Principale
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
Ag	Antigène
ANRS	Agence française de recherches sur le VIH /sida et les hépatites virales
ARV	Antirétroviraux
AUC	Area under the curve
BAFF BLYSS	B cell Activating Factor
CAH	Classification Ascendante Hiérarchique
cART	Combination AntiRetroviral Therapy
CD	Cluster de différenciation
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIADIS	Chronic Immune Activation and Senescence
cIMT	Carotid Intima-Media Thickness
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CP	Composante Principale
CRP	C-reactive Protein
CVD	Cardiovascular disease
CSF	Cephalo-rachidien fluid
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
EBV	Virus d'Epstein Barr
EFV	Efavirenz
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GECSA	Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine
HAART	Highly Active AntiRetroviral Therapy
HLA	Human leukocyte antigen
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
HTLV	Virus T-lymphotropique humain
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
ICAM	InterCellular Adhesion Molecule
IFN	Interféron
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
INNTI	Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
IL	Interleukin
IP	Inhibiteurs de la Protéase

IP-10	Interferon gamma-induced protein 10
IRP	Immune Risk Profile
LPV	Lopinavir
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocytes T
LT CD4+	Lymphocytes T exprimant le marqueur membranaire CD4+
LT CD8+	Lymphocytes T exprimant le marqueur membranaire CD8+
LTCM	Lymphocyte T central mémoire
LT DP	Lymphocyte T co-exprimant CD4+ et CD8+
LT TEM	Lymphocyte T effecteur mémoire
LTN	Lymphocytes T naïf
MPO	Myéloperoxidase
MRC	Maladie Rénale Chronique
NK	Natural Killer
OR	Odds Ratio
P	p-value
PA	Personnes-années
PLS	Partial Least square
PVVIH	Personnes Vivant avec le VIH
Q1Q3	Intervalle inter-quartile
SASP	Senescence-associated secretory phenotype
SIDA	Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
SNC	Système nerveux central
TCR	T cell Receptor
TDF	Ténofovir
TNF	Tumor necrosis factor
TNFR	Tumor necrosis factor receptor
VACS	Veterans Aging Cohort Study
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des tableaux

Tableau 1. Biomarqueurs cellulaires et solubles	41
Tableau 2. Composantes du score VACS et description des points attribués à chaque variable pour le calcul du score VACS	42
Tableau 3. Points attribués à chaque variable inclus dans le score IRP	43
Tableau 4. Caractéristiques à l'inclusion des 828 patients de la sous-étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.	48
Tableau 5. Description des marqueurs immunologiques cellulaires et solubles à l'inclusion dans la sous-étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.	50
Tableau 6. Caractéristiques des 828 patients inclus dans la sous-étude CIADIS en fonction des scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés à l'inclusion.	57
Tableau 7. Caractéristiques des 828 patients inclus dans la sous-étude CIADIS en fonction du nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion.	65
Tableau 8. Caractéristiques des 756 patients inclus dans la sous-étude CIADIS avec une mesure de DFGe disponible en fonction du DFGe à l'inclusion.....	72
Tableau 9. Association entre les scores CIADIS pondérés et la Maladie rénale chronique (DFGe <60 vs. DFGe ≥ 60 confirmés) évaluée par des modèle de régression logistiques multivariées.....	77
Tableau 10. Aires sous la courbe ROC (AUC) de chaque modèle de régression logistique multivariable (Figures 10) évaluant l'association entre chaque comorbidité séparée et les marqueurs immunologiques.	82
Tableau 11. Aires sous la courbe ROC (AUC) non corrigées de chaque modèle de Cox multivariées (Figure 11) évaluant l'association entre les marqueurs immunologiques et la survenue d'une nouvelle comorbidité.	89
Tableau 12. Aires sous la courbe ROC (AUC) non corrigées de chaque modèle de Cox multivariées (Figure 12) évaluant l'association entre chaque comorbidité séparée et les marqueurs immunologiques.	94
Tableau 13. Associations entre les scores CIADIS pondérés et l'évolution du DFGe pendant les 3 ans de suivi évaluées par des modèles mixtes linéaires à effets aléatoires ajustés sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et la présence d'au moins 2 comorbidités non liées au VIH à l'inclusion.....	96
Tableau 14. Association entre le TNFR1, l'IL-6, le ratio CD4/CD8, le score VACS ou le score IRP, et l'évolution du DFGe pendant 3 ans évaluée par des modèles mixtes linéaires à effets aléatoires ajustés sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et la présence d'au moins 2 comorbidités non liées au VIH à l'inclusion.	102
Tableau 15. Aires sous la courbe ROC (AUC) non corrigées de chaque modèle de Cox multivariable (figure 11) évaluant l'association entre les marqueurs immunologiques et la survenue du décès.....	106

Liste des figures

Figure 1. Evolution des lymphocytes T CD4+ et de la charge virale (A) et des LT CD4+ et CD8+ activés chez les PVVIH après la mise sous traitement ARV.....	16
Figure 2. Activation des lymphocytes T.....	17
Figure 3. Interactions entre l'activation immunitaire, la sénescence et l'inflammation.....	21
Figure 4. Schéma de la sous-étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.....	39
Figure 5. Corrélations entre les marqueurs immunologiques cellulaires et solubles (N=828).....	51
Figure 6. Marqueurs immunologiques cellulaires et solubles projetés sur les 2 premières composantes principales de l'ACP (N=828).....	53
Figure 7. (a) Projection des marqueurs d'activation, de sénescence et d'inflammation (en noir), et des variables quantitatives liées au VIH (en rouge) sur les 2 premières composantes principales. (b) Projection des variables qualitatives liées et non liées au VIH, et (c) des comorbidités non liées au VIH sur les 2 premières composantes principales déterminées par les marqueurs immunologiques.....	54
Figure 8. Modèles de régression logistique multivariés de l'association entre les marqueurs immunologiques, les scores CIADIS et la multi-morbidité (N=828).....	69
Figure 9. Modèles de régression logistique multivariés de l'association entre les marqueurs immunologiques, les scores CIADIS et les comorbidités non liées au VIH séparément (N=828).....	79
Figure 10. Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à risques proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de survenue d'une nouvelle comorbidité pendant 3 ans de suivi (N=828).	88
Figure 11. Analyses multivariés - Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à risques proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de survenue d'une comorbidité non liée au VIH spécifique pendant 3 ans de suivi.....	92
Figure 12. Estimation des trajectoires de DFGe pour un profil spécifique de patients (Homme de 50 ans, présentant au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion dans CIADIS) en fonction du DFGe à l'inclusion et de l'utilisation de Ténofovir à l'inclusion.	99
Figure 13. Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à risques proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de mortalité pendant 3 ans de suivi (N=828).	105

1. INTRODUCTION

Plus de trente ans après la découverte du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde a été estimé à 36,7 millions en 2016 (1). L'incidence de l'infection a baissé au cours du temps mais reste élevée avec environ 1,8 million de nouvelles infections (1). En France, on estime que 153 000 personnes vivent avec le VIH et que près de 6000 personnes ont découvert leur séropositivité en 2015 (2). Depuis l'arrivée des premières trithérapies ou « Highly Active AntiRetroviral Therapy » (HAART) ou « Combination AntiRetroviral Therapy » (cART) par la suite appelées thérapies antirétrovirales (ARV), en 1996, permettant un contrôle efficace de l'infection, sa prévalence a augmenté puisque les PVVIH vivent plus longtemps. Le nombre de décès a diminué de 48% par rapport à son niveau le plus élevé en 2005 (2.5 millions de personnes décédées) (1). On estime à 1 million le nombre de personnes décédées dans le monde en 2016 contre 1,9 million en 2010. Près de la moitié des décès ne sont pas imputables à l'infection par le VIH en elle-même. Les principales causes de décès ne sont plus celles liées au stade de l'ImmunoDéficience Acquisée (SIDA) mais à des comorbidités non liées au VIH survenant dans le contexte d'une population infectée par le VIH toujours plus âgée (3,4). Cette augmentation préoccupante des maladies chroniques nécessite une prise en charge adaptée d'autant plus importante qu'il existe une variabilité inter-individuelle d'âge de survenue chez les patients avec une probable apparition à un âge précoce, malgré un contrôle efficace de l'infection sous traitement, comparé à la population générale (5,6).

1.1. Généralités sur l'infection par le VIH

1.1.1. Histoire naturelle de l'infection par le VIH

Le VIH est un rétrovirus qui infecte en particulier les lymphocytes T CD4+ (LT CD4+), intègre son ADN viral à celui de la cellule et provoque une destruction progressive du système immunitaire.

En l'absence de traitement antirétroviral (ARV), l'évolution spontanée de l'infection à VIH, aboutissant à une immunodéficience, se fait selon trois phases :

- La première que l'on appelle « Phase de primo-infection » (ou phase aigüe) au cours de laquelle le virus se multiplie de façon importante et où le nombre de CD4+ chute très fortement. Pendant cette période, le risque de transmission du virus est très élevé. Cette phase aigüe dure de quelques jours à quelques semaines.
- Le patient entre alors dans la deuxième phase appelée la « phase asymptomatique » où la perte des LT CD4+ se fait de manière progressive. La réplication du virus diminue fortement car le système immunitaire se développe pour combattre le pathogène. Cependant, le virus continue tout de même de progresser.
- Finalement, lorsque le niveau de LT CD4+ chute au-dessous de 200 cellules/ μ l, les patients deviennent immunodéficients et entrent alors dans la phase SIDA engendrant le développement d'infections opportunistes qui mènent fréquemment au décès des patients dans un délai de 10 à 15 ans après l'infection par le VIH.

1.1.2. Les traitements antirétroviraux

La progression de l'infection vers le stade SIDA peut être ralentie voire empêchée par la prolongation de la durée de la phase asymptomatique de l'infection grâce aux traitements ARV maintenant disponibles. Essentiellement composés d'une combinaison d'au moins 3 molécules antirétrovirales parmi 4 classes majeures communément incluses (Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI), Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI), Inhibiteurs de la Protéase (IP) et les inhibiteurs d'intégrase (7)), ils permettent la diminution de la charge virale jusqu'à la rendre indétectable (<40 copies/ml) dans les 6 mois après la mise sous ARV (8). Leur finalité est l'optimisation de la restauration immunitaire, permettant diminution de la morbidité et la mortalité associées aux infections opportunistes et aux affections classant SIDA (9) et l'augmentation de la survie

Introduction

chez la majorité des patients infectés par le VIH pour qui les thérapies antirétrovirales sont facilement accessibles (10,11), devenue similaire à celle de la population générale si le nombre de LT CD4+ est maintenue au-dessus de 500 cellules/mm³ (12).

L'augmentation de la survie a cependant pour conséquence l'augmentation de la durée d'exposition à ces thérapeutiques, et donc à leur potentielle toxicité à long terme. Le problème de la toxicité à long terme pour les ARV se pose. En effet, des études ont montré de fortes associations entre certains traitements et la survenue de comorbidités non liées au VIH (10–13). Dès lors, la nécessité de disposer de régimes thérapeutiques aussi efficaces que les régimes classiques, mais permettant de réduire l'exposition prolongée aux ARV, est un enjeu majeur. Plusieurs essais essaient de mettre en place des stratégies d'allègement thérapeutiques afin d'améliorer l'observance et diminuer la toxicité potentielle, tout en maintenant une charge virale indétectable. Des essais ont comparé une bithérapie contre la trithérapie habituelle. Les essais KALEAD (Lopinavir boosté (LPVr) + Ténofovir (TDF) vs. LPVr + 2INTI) (13), ACTG5142 (LPV/r + éfavirenz (EFV) versus LPV/r + 2INTI versus EFV + 2INT) (14) ont conclu qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les groupes de traitement. En revanche, pour les patients en échec dans le groupe de la bithérapie avec EFV, le pourcentage de mutations à l'EFV était plus élevé que dans les autres groupes. Plus récemment, l'essai MOBIDIP (15) a comparé une monothérapie à base d'IP boosté et une bithérapie associant la Lamivudine à ce dernier. Cet essai a montré que la bithérapie ne présentait que 3% d'échec avec une meilleure restauration immunitaire contre 25% d'échec pour la monothérapie. Enfin, certaines études sont en train d'évaluer des stratégies de « vacances thérapeutiques ». C'est le cas des essais ANRS 162-4D et ANRS QUATUOR, qui visent à évaluer l'efficacité (maintien d'une charge virale inférieure à 50 copies/mL) d'une trithérapie prise 4 jours consécutifs sur 7, chez des patients VIH+ en succès thérapeutique (charge virale <50 copies/ml). L'essai ANRS 162-4D, non randomisé, a montré que 97% des patients présentaient toujours une charge virale indétectable au bout de 48 semaines avec une observance conforme à la prescription dans 90% des cas (16,17). L'essai ANRS QUATUOR randomisé, dont les inclusions ont débuté en septembre 2017, doit maintenant valider ses résultats en évaluant la non infériorité à 48 semaines de la stratégie de prise du traitement ARV à 4 jours consécutifs sur 7 versus la stratégie de prise en continu 7 jours sur 7, chez des patients en succès virologique sous traitement ARV.

Ces stratégies thérapeutiques pourraient améliorer la qualité de vie des patients en améliorant leur adhérence aux traitements, et en réduisant la durée d'exposition permettant la diminution de certaines comorbidités liées aux ARV.

Introduction

Dans ce contexte, l'infection par le VIH est considérée aujourd'hui comme une maladie chronique (5), avec une augmentation de la survie des patients infectés de plusieurs dizaines d'années par rapport à l'histoire naturelle de l'infection (6,10,11,18) et approchant celle des populations non infectées par le VIH (19,20). Malgré ce contrôle efficace de l'infection par le VIH sous traitement, de nombreuses études ont montré qu'une activation immune et une inflammation persistaient chez ces patients (21–25) (*Figure 1*).

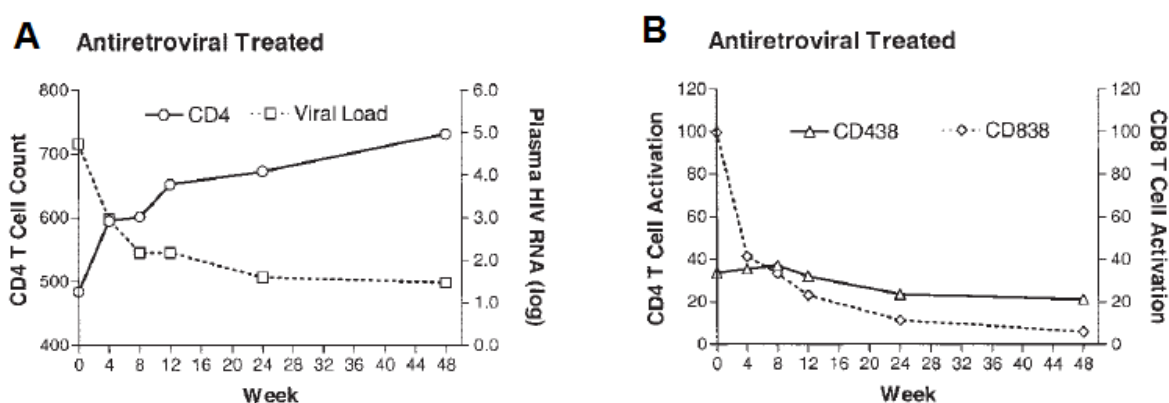


Figure 1. Evolution des lymphocytes T CD4+ et de la charge virale (A) et des LT CD4+ et CD8+ activés chez les PVIH après la mise sous traitement ARV (Adapté de Deeks et al. Blood 2004 (26))

1.2. Activation et inflammation immunitaire

1.2.1. Processus d'activation immunitaire dans des conditions physiologiques

Lorsque qu'un pathogène pénètre dans l'organisme, la 2^{ème} ligne de défense du système immunitaire fait donc appel, entre autres, aux lymphocytes T (LT).

Les LT proviennent de cellules souches présentes dans la moelle osseuse. La maturation des LT dans le thymus conduit à la production de LT naïfs qui vont gagner la circulation sanguine. Ces lymphocytes naïfs n'ont pas les capacités nécessaires pour éliminer les pathogènes circulants. Ils ont besoin de suivre un processus de maturation et d'activation afin de pouvoir exercer leur fonction d'élimination sur les pathogènes. L'Antigène (Ag) étranger, en association avec les molécules du CMH, est présenté par les cellules professionnelles présentatrices d'Ag (Cellules dendritiques) aux LT naïfs (LTN CD4 et LTN

CD8+). Si le TCR du LTN reconnaît l'Ag, le processus d'activation est initié et consiste en la différenciation des LTN et en leur prolifération en cellules effectrices spécifiques (LT effecteurs) et en cellules mémoires (*Figure 2*). Les LT effecteurs se distinguent par l'expression de nouvelles molécules membranaires appelées « molécules d'activation ». Ces LT activés sont alors capables d'éliminer les cellules infectées par le pathogène (LT CD4+ auxiliaires et LT CD8+ cytotoxiques pour la réponse anti-virale).

Si les cellules naïves ne sont pas activées par un Ag, celles-ci meurent par le processus d'apoptose et sont remplacées par de nouvelles cellules.

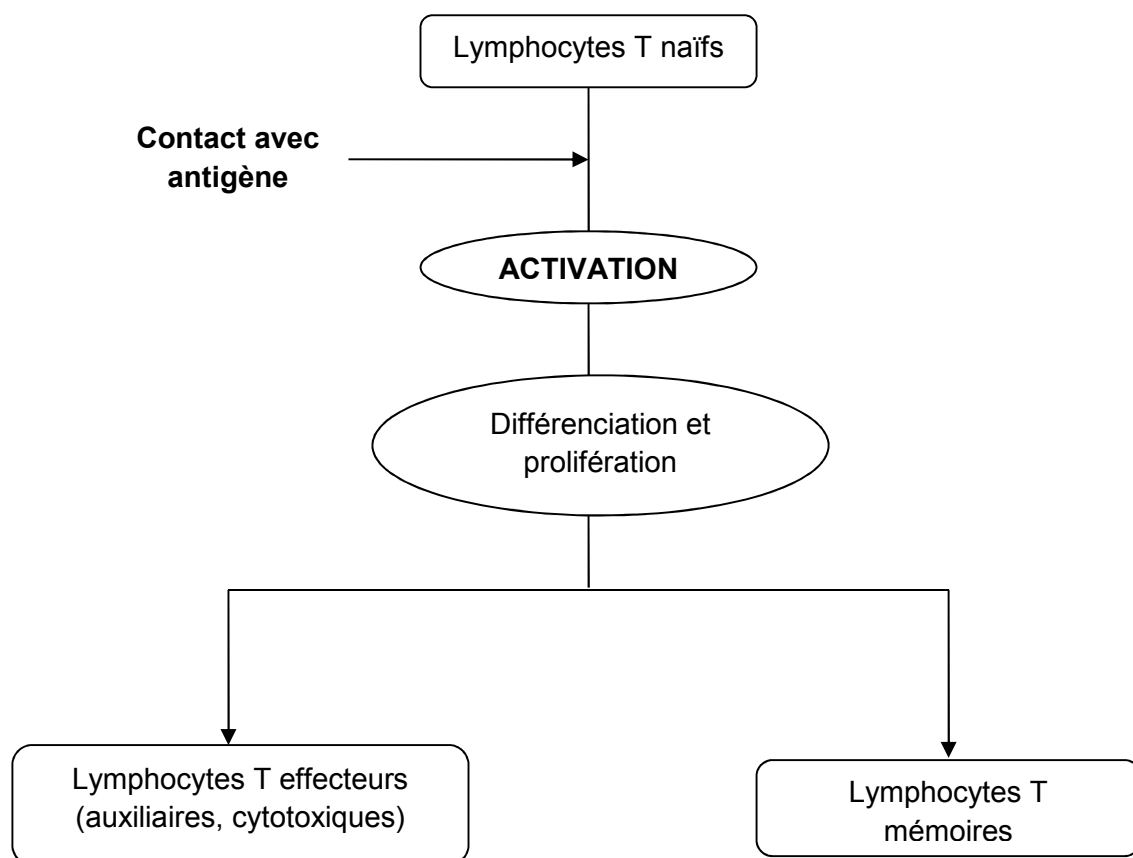


Figure 2. Activation des lymphocytes T (Adaptée de PICAT MQ, Master Sciences, Technologies, Santé, Mention Santé Publique, 2009-2010 : Rôle de l'activation lymphocytaire et de sa régulation au cours du déficit immunitaire commun variable de l'adulte. Bordeaux : Université de Bordeaux, ISPED ; 2010)

1.2.2. L'activation immunitaire lors de l'infection par le VIH

1.2.2.1. Les causes de l'activation et de l'inflammation immunitaire

L'activation immunitaire chez les PVVIH est omniprésente, impliquant à la fois des réponses VIH spécifiques et non spécifiques, ainsi qu'en faisant appel à la fois à l'immunité innée et adaptative (27). Elle constitue, sur le long terme, un des éléments clé de la pathogénèse de l'infection par le VIH, puisque des niveaux anormaux persistent malgré les traitements ARV efficaces (24,28–33). Cette activation immunitaire cellulaire est en lien direct avec une inflammation sous-jacente et un vieillissement précoce du système immunitaire. Les causes de l'activation du système immunitaire et de l'inflammation chronique ainsi que leur persistance sont complexes et multifactorielles (5,23,34). Les principales causes documentées sont :

- ***l'impact direct de l'infection par le VIH*** (réplication résiduelle (35)) **et les ARV** (niveau d'immunodépression lors de l'initiation des ARV)(33,36,37) ;
- ***La toxicité des ARV*** : L'augmentation de la survie a pour conséquence l'augmentation de la durée d'exposition à ces thérapeutiques, et donc à leur potentielle toxicité à long terme. Des études ont montré de fortes associations entre certains traitements et la survenue de comorbidités non liées au VIH (38–41).
- ***La translocation microbienne*** (persistance sous traitement ARV efficace (42–44)), associée à un état d'activation et d'inflammation résiduelles (45–49) pouvant prédire la mortalité chez les PPVIH (50)) ;
- ***les réactivations virales et co-infections virales*** (CMV, EBV, HTLV1 et 2, VHB, VHC...)(51–57) ;

1.2.2.2. Activation et inflammation immunitaire

L'activation immunitaire T se mesure par une augmentation de la proportion de LT exprimant des marqueurs cellulaires : CD69, CD25, CD38, HLA-DR et Ki67 (marqueur de prolifération) et entraîne i) l'augmentation du « turn over » des cellules T non infectées par le VIH à l'origine de la déplétion lymphocytaire T CD4+, ii) la génération d'un environnement pro-inflammatoire permettant l'activation de cellules quiescentes capables alors de produire du virus, iii) des effets suppresseurs multiples de l'environnement pro-inflammatoire chronique (58,59). L'activation immune chronique associée au VIH entraîne un recrutement constant des LT CD4+ du pool des LT naïfs (TN) et des LT central mémoire (LTCM) vers le

Introduction

pool des T effecteurs (TEM et TEMRA) aboutissant à une déplétion progressive des cellules T naïves (60). Chez les PVVIH sous traitement, les niveaux de ces marqueurs diminuent par rapport aux personnes infectées non traitées mais restent élevés par rapport aux personnes non infectées par le VIH (61–63). Des niveaux plus élevés de ces marqueurs peuvent prédire la progression de l'infection par le VIH conduisant à la mortalité et aux conditions morbides chez les patients traités (58,61,64).

Marqueurs cellulaires de l'activation

Les marqueurs de l'activation immunitaire utilisés fréquemment lors de l'infection par le VIH-1 sont les récepteurs de surface CD38 et HLA-DR des lymphocytes T (65). Le récepteur HLA-DR est utilisé comme marqueur d'activation dans de nombreuses études sur l'activation dans d'autres maladies chroniques (66). Historiquement, le récepteur CD38 est utilisé dans des études sur l'activation immunitaire lors de l'infection par le VIH (67–70). La co-expression des marqueurs CD38 et HLA-DR à la surface des LT est associée à un gain inférieur de LT CD4+ chez les PVVIH (71–73). C'est pourquoi, l'activation immunitaire, lors de l'infection par le VIH, est couramment mesurée en utilisant la co-expression de ces deux marqueurs (74) bien que nous sachions à présent que le marqueur CD38 n'est pas toujours adéquat puisqu'il est également retrouvé sur des cellules naïves qui par définition ne sont pas activées (75). Dans l'étude de Jain et al. (37), le pourcentage des LT CD8+DP était de 45% [IIQ 37 ; 56] chez les PVVIH non traités, entre 19% [Q1Q3 14 ; 25] et 29% [Q1Q3 19 ; 30] chez les PVVIH traités en fonction du moment de la mise sous ARV, et égal à 13% chez les volontaires sains démontrant la persistance d'une hyperactivation chronique des LT CD8+ chez certains patients malgré la suppression de la réplication virale sous ARV. Les niveaux d'activation des LT CD8+ sont un puissant facteur prédictif de déclin des LT CD4+, de progression de la maladie au stade SIDA, indépendamment du niveau de charge virale VIH-1 chez les patients non traités ainsi que d'un gain inférieur de LT CD4+ chez les patients traités (25,50,76–78). Le déclin des LT CD4+ dans l'histoire naturelle de l'infection et le gain de LT CD4+ sous ARV ne sont que partiellement expliqués par l'évolution de la charge virale (25,26,77,79). L'effet lytique direct du virus sur les LT CD4+ existe mais le nombre de LT CD4+ infectés par le virus reste faible au cours du temps (80). En revanche, l'érosion du compartiment lymphocytaire T CD4 lié à l'apoptose des LT CD4+ est bien corrélée au niveau d'activation lymphocytaire (81,82). Il demeure difficile de dire si les LT CD4+ et CD8+ DP sont associés de manière causale avec la progression de l'infection ou si ils étaient plutôt des marqueurs des dysfonctionnements immunitaires en réponse au VIH (70) ou aux co-infections (83).

Marqueurs solubles de l'activation et de l'inflammation

L'activation du système immunitaire est globale et concerne aussi les compartiments des lymphocytes B (LB) (hypergammaglobulinémie, BAFF/BLYSS), des cellules endothéliales (sICAM-1), des polynucléaires neutrophiles (Myéloperoxidase (MPO)), des plaquettes (D-dimères, sCD40L), des monocytes (sCD14, sCD163) et l'adhésion cellulaire (sCD54) (58,84,85). Elle s'accompagne d'un environnement pro-inflammatoire caractérisé par la sécrétion de marqueurs solubles de l'inflammation (61,86) : IFN α , IFN γ , TNF α , sTNFR-1, sTNFR-2, IP-10, IL-1, IL-8, IL-18 ou IL-6, et de la production de la protéine C-réactive (CRP) en réponse à des cytokines pro-inflammatoires.

1.2.2.3. Immuno-sénescence

L'activation immunitaire et l'inflammation chronique entraînent, à terme, un épuisement des capacités du système immunitaire et son vieillissement prématuré. La sénescence du compartiment lymphocytaire T peut se mesurer dans le compartiment périphérique par un phénotype cellulaire spécifique : perte de l'expression du CD28 (molécule de co-stimulation T essentielle), perte de l'expression de CD27 (molécule d'adhésion sur les LT CD8+), augmentation de l'expression du CD57 sur les LT CD8+ (dans des conditions d'activation chronique). La sénescence immune se caractérise par la déplétion du pool de lymphocytes T naïfs et l'inflation du pool de LT mémoires, de différenciation terminale et caractérisées par leur capacité de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , TNF α)(87). De la même manière, les cellules sénescents non immunes développent un profil sécrétoire, défini mais hétérogène, composé de protéases et de cytokines pro-inflammatoires : le phénotype sécrétoire lié à la sénescence (senescence-associated secretory phenotype (SASP)) qui regroupe entre autres l'IL-6, l'IL-1 et l'IL-18 (88–90). La sénescence immune représente une détérioration progressive du système immunitaire caractérisée essentiellement par un dysfonctionnement des cellules lymphocytaires T à travers un changement de leur statut d'activation et de leur profil sécrétoire par les cytokines inflammatoires. Cette détérioration du système immunitaire est fortement associée au vieillissement et à l'infection par le VIH (32,87,91).

L'inflammation prédit mortalité et morbidités chez les personnes vivant avec le VIH, comme dans la population générale. Cet état inflammatoire persistant défini comme l' « inflammaging » (92) attribue le processus de vieillissement au contexte pro-inflammatoire et se retrouve dans d'autres contextes d'inflammation chronique (Maladies inflammatoires

Introduction

chroniques de l'intestin, Sclérose en plaques, Maladies Auto-Immunes). Il a également été associé à un risque accru de morbidité et de mortalité chez les PVVIH ayant un vieillissement immunitaire prématuré (93–96), et est apparu comme une cible importante d'intervention dans l'ère de traitement actuelle (21,97–100) (Figure 3). Dans une large mesure, les dysfonctionnements du système immunitaire que sont l'activation, l'inflammation et l'immuno-sénescence ne peuvent être identifiés par un marqueur unique. Il nous a semblé essentiel d'examiner plusieurs marqueurs groupés et pris isolément pour étudier ces dysfonctionnements et leurs associations avec la morbi-mortalité chez les PVVIH sous traitement efficace.

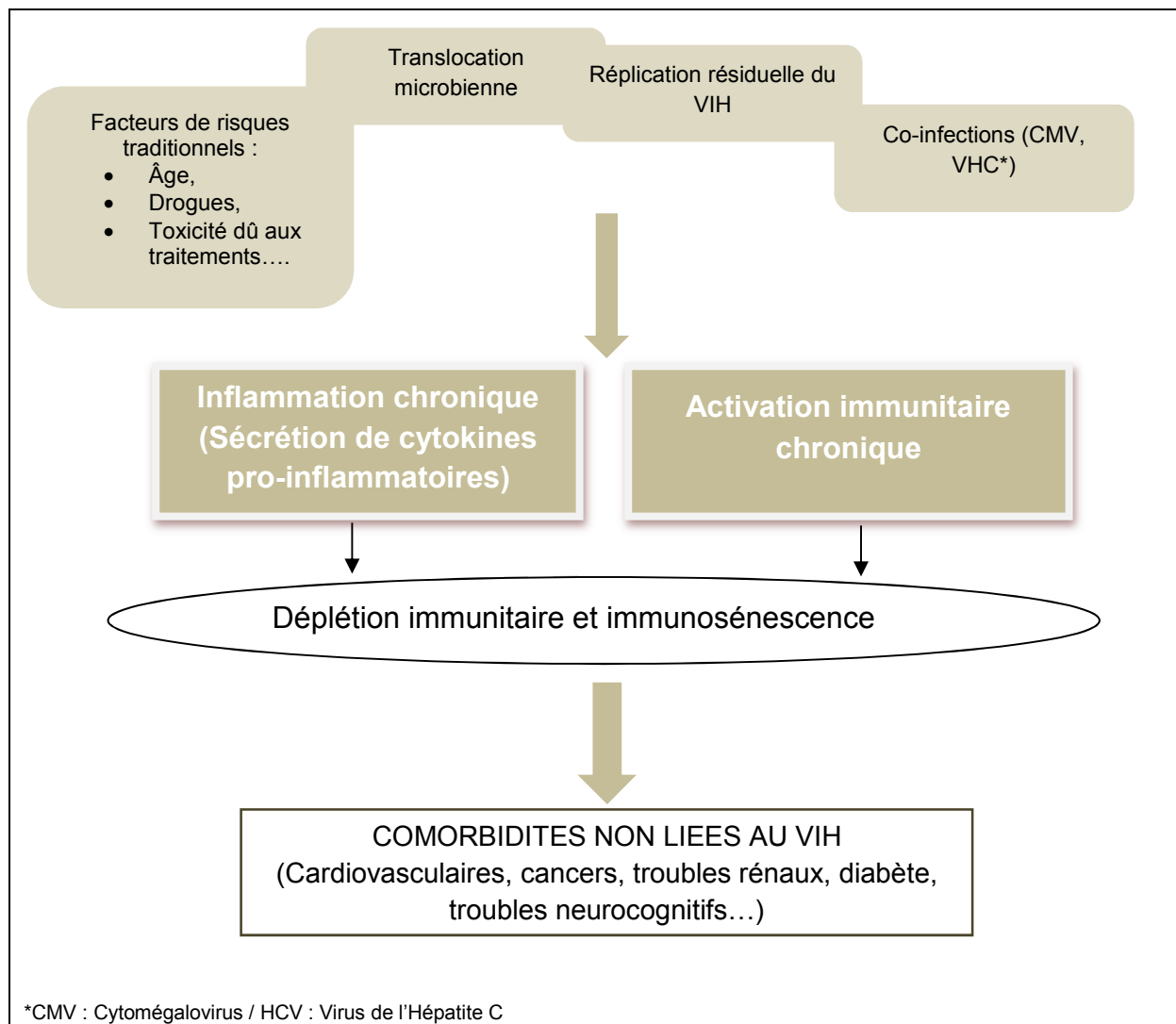


Figure 3. Interactions entre l'activation immunitaire, la sénescence et l'inflammation (Adapté de (21,24,101))

1.3. Comorbidités, multimorbidité non liées au VIH et mortalité lors de l'infection par le VIH

Dans ce contexte, l'infection par le VIH est considérée aujourd'hui comme une maladie chronique (5), avec une augmentation de la survie des patients infectés de plusieurs dizaines d'années par rapport à l'histoire naturelle de l'infection (6,10,11,18) et approchant celle des populations non infectées par le VIH (19,20). Depuis les traitements ARV, l'âge médian des PVVIH a augmenté, atteignant 50 ans dans beaucoup de pays occidentaux (102). Aux États-Unis, il a été estimé qu'en 2015, quasiment 50% des personnes infectées étaient âgées de plus de 50 ans (103). Aux Pays-bas, il a été estimé que la proportion de personnes infectées par le VIH âgée de plus de 50 ans atteindra 73% en 2030 contre 28% en 2010 (104). Néanmoins, ce vieillissement de la population des personnes infectées par le VIH a permis de voir l'émergence de co-morbidités non apparemment liées au VIH plus précocement que dans la population générale et devenant ainsi une préoccupation majeure dans la prise en charge quotidienne des patients (104–106). Les principales causes de mortalité non liées aux complications du SIDA sont devenues la cause majeure de décès chez les PVVIH à la place des décès liés au SIDA (4,107,108). L'étude de Morlat et al., a montré qu'en France, les cancers représentent la 1^{ère} cause de décès des personnes infectées par le VIH suivi entre autres des maladies hépatiques et des maladies cardiovasculaires. Elles représentent respectivement 22%, 11% et 10% des décès dû aux maladies non liées au VIH (3). De plus, chez ces patients, la prévalence des comorbidités non liées au VIH demeurent plus élevée que celle retrouvée dans la population générale malgré une charge virale indétectable depuis de nombreuses années et une restauration du nombre de lymphocytes T CD4+ sous traitement ARV, suggérant un vieillissement accéléré des personnes infectées par le VIH (11,109,110).

Cette augmentation de la prévalence est préoccupante. D'autant plus qu'à un niveau populationnel, les facteurs de risques traditionnels expliquant cet excès de risque de comorbidités non liées au VIH dans cette population, ont été identifiés (11) : effet du VIH lui-même (111), toxicité des ARV (112–114), les co-infections par le VHC (115) et habitudes de vie tels que le manque d'activité physique (116,117), le tabac (118–120) ou l'alcool (121). Cependant, à un niveau individuel, il existe des variations inter-individuelles de la susceptibilité aux comorbidités et leur âge de survenue varie, tout autre facteur de risque étant égal suggérant l'effet de facteurs de risque additionnels (109). En effet, dans la littérature, de plus en plus d'études ont émis comme hypothèses qu'une activation et une inflammation immunitaire anormales et chroniques pouvaient contribuer à une augmentation

Introduction

de la mortalité et du développement des comorbidités non liées au VIH chez ces patients, malgré ce contrôle efficace de l'infection par le VIH sous traitement (21–25,122–124).

Lors de l'infection par le VIH, les comorbidités peuvent survenir de manière concomitante ou s'accumuler, définissant ainsi la multimorbidité chez les PVVIH (125). Comme dans la population générale, la multimorbidité conduit les PVVIH vers un état de déclin fonctionnel (126), de fragilité (105,127) et d'invalidité plus importante (128) et survient en plus grande proportion à un âge moins avancé (129), entraînant une réduction de la qualité de vie, et des risques plus élevés d'hospitalisations et de décès (130–132). Il a été montré que ces comorbidités étaient plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH comparé à la population générale (109,110). Dans une étude italienne (25), la prévalence de la multimorbidité était de 47% chez les personnes infectées par le VIH âgées de plus de 60 ans contre 19% chez les individus non infectés. Des résultats similaires ont été trouvés dans d'autres études (104) dont la cohorte AGE_hIV (110), où la prévalence des comorbidités était plus élevée chez les patients infectés que dans la population générale et augmentait avec l'âge avec toujours ce différentiel entre les deux populations.

Certaines études ont montré que la persistance de l'activation et d'une inflammation immunitaire anormales et chroniques était fortement associée aux risques de comorbidités non liées au VIH chez ces patients (133–137) et pouvaient donc être des facteurs de risque additionnels expliquant la différence d'âge de survenue de ces comorbidités chez les patients infectés par le VIH. Chez les patients présentant une suppression virale sous traitement, l'étude de Tenorio et al., a montré qu'un plus haut niveau des marqueurs d'inflammation IL-6, sTNFR-I, sTNFR-II, sCD14 et D-dimère était associé à la présence d'au moins un évènement non lié au SIDA contrairement aux marqueurs cellulaires de l'activation tels que les LT CD4⁺ et les CD8⁺DP, ainsi que les marqueurs de l'immuno-sénescence CD57⁺CD28⁻ sur les LT CD4⁺ et CD8⁺ (93,138). Des résultats similaires ont été trouvés dans plusieurs études qui ont montré que l'IL-6, les D-Dimères et le sCD14 étaient indépendamment associés aux comorbidités non liées au VIH ainsi qu'à la mortalité chez des patients avec suppression virale (139–141). Des études ont montré que l'inflammation chronique et l'activation immunitaire lors de l'infection par le VIH contrôlée, ont été retrouvées impliquées dans plusieurs comorbidités non liées au VIH comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, les troubles des fonctions cognitives, le cancer ou encore à la maladie rénale chronique détaillées par la suite.

1.3.1. Maladies cardiovasculaires

La prévalence et l'incidence des maladies cardiovasculaires (CVD) telles que l'infarctus du myocarde (IM), l'athérosclérose définie par l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (cIMT) ou par la calcification des artères coronaires, l'insuffisance cardiaque ou encore les cardiopathies ischémiques, peuvent être jusqu'à deux fois plus élevées chez les PVVIH que dans la population générale (142–152) et sont l'une des causes les plus fréquentes de décès chez les PVVIH sous ARV prolongé. Par rapport aux personnes non infectées par le VIH, des études ont montré que le risque de ces maladies cardiovasculaires était plus élevé chez les PVVIH (143,144). L'excès de risque des maladies cardiovasculaires chez les PVVIH persiste même après ajustement sur les facteurs de risque connus (âge (144), sexe (144,147,153), tabac (154), co-infection par le VHC (155,156), diabète, dyslipidémies, hypertension artérielle (HTA), troubles de la fonction rénale (144,157), ARV (158–160)) suggérant la présence de facteurs additionnels non pris en compte.

De nombreuses études ont montré une association entre l'inflammation systémique, l'activation immunitaire et un risque plus élevé de CVD même après prise en compte d'un grand nombre des facteurs de risque traditionnels, de la toxicité des ARV et des facteurs liés au VIH (161,162). L'inflammation résiduelle chez les patients traités avec suppression virale peut augmenter le risque de CVD à long terme et sa sévérité (163–165). Certaines études ont montré qu'une augmentation des marqueurs de l'inflammation, de la coagulation et de la sénescence des lymphocytes T était associée à l'athérosclérose, au même titre que les marqueurs d'activation des lymphocytes T (166,167). L'étude SMART (168), dans laquelle une proportion plus élevée d'évènements CVD dont l'athérosclérose étaient observés chez les patients traités de manière épisodique, de manière concomitante avec une augmentation de la virémie et des marqueurs d'inflammation (IL-6 et D-Dimères) comparé aux patients traités en suppression virale. D'autres études ont montré une association entre un risque plus élevé d'athérosclérose, de plaques et de calcification des artères coronariennes, et des niveaux plus élevés des marqueurs cellulaires de l'activation et de la sénescence lymphocytaire T (LT CD4+ et CD8+ DP, et LT CD57+CD28-) (162,169,170), des marqueurs solubles de l'activation monocyttaire (sCD14 et sCD163) (63,171,172), de la fonction endothéliale (sVCAM-1) (170,173) et de l'inflammation (IL-6, sTNFR1, MPO et TNFalpha) (170,172–174) chez les PVVIH sous ARV efficace par rapport aux personnes non infectées. Par exemple, une prévalence plus élevée de cIMT était associée à des niveaux plus élevés d'IL-6 (175), des marqueurs de l'activation monocytaires (176,177) et de la CRP (178). L'étude récente de Bahrami et al.(174) a montré une prévalence plus élevée de 30% et 60% de sténose coronaire touchant plus de 50% de la surface chez les hommes infectés par le

VIH présentant des niveaux plus élevés d'IL-6 et d'ICAM-1, respectivement. Des niveaux plus élevés de sTNFR1 et 2 étaient eux associés à une augmentation de la prévalence lorsque la surface sténosée était supérieure à 70% (OR=1.9 [IC95% 1.2-3.0] et OR=1.6 [IC95% 1.2-2.1] respectivement, $p < 0.01$). Des études récentes ont montré qu'un ratio CD4/CD8 plus faible ou inversé, marqueur de substitution de la sénescence immunitaire, était indépendamment associé à un risque augmenté de maladies cardiovasculaires (179,180).

1.3.2. Diabète et troubles métaboliques

Le diabète est une maladie chronique affectant 9% de la population mondiale en 2014 (181), et dont la prévalence chez les personnes infectées par le VIH se situe entre 2 et 14% (182–184). Certaines études ont montré que l'incidence du diabète chez les PVVIH se situait entre 12 et 14 cas pour 1000 personnes-années (PA) dans les pays comme la France ou les Etats-Unis (39,185). La plupart des études ont montré que la prévalence et l'incidence de diabète étaient plus élevées chez les PVVIH sous traitement ARV par rapport aux personnes non infectées par le VIH (186,187) (188,189) (190). Il existe de nombreux facteurs associés avec un risque augmenté de diabète comme le sexe (191,192), l'âge, l'indice de masse corporelle (193), la co-infection par le VHC (194), d'autres comorbidités comme l'hypertension ou les dyslipidémies (39,191,192), l'exposition à certains ARV comme les IP ou les NRTI (39,191,195), ou encore la prise de statines (196) même si tous ces facteurs de risque restent encore très discutés (185).

Plusieurs études ont montré que l'inflammation systémique était associée à l'incidence du diabète en population générale (197–199) et l'augmentation des cytokines inflammatoires pourrait expliquer l'augmentation du risque de diabète chez les VIH+ (200,201). Cependant, Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents au risque augmenté de diabète chez les patients VIH+ demeurent complexes. Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, peuvent induire des résistances à l'insuline (202). D'ailleurs, dans plusieurs études, le sTNFR1 est un facteur prédictif de survenue de diabète avec une augmentation du risque de diabète et de résistance à l'insuline associée à des niveaux plus élevés de sTNFR1 chez les patients ayant initié un traitement ARV (185,201) suggérant une activité précoce du TNFR1 dans la pathogenèse du diabète chez les personnes infectées par le VIH mais également dans la population générale (203). La CRP a également été retrouvée dans les études d'association avec l'incidence de diabète dans la population générale (197), et chez les patients VIH+ mais avec un effet moins fort que le sTNFR1 et qui diminue au cours du temps après l'initiation aux ARV (201) suggérant que la CRP pourrait être un marqueur précoce de

la survenue du diabète chez les patients initiant un traitement ARV. Des niveaux plus élevés d'IL-6 sont associés à un risque de diabète plus élevé à la fois chez les patients non infectés mais également chez les patients infectés ayant une charge virale indétectable, dans la cohorte de Vétérans VACS. En revanche, aucune association n'a été encore montrée entre le risque de diabète et le sCD14 (193).

1.3.3. Troubles de la fonction rénale

La détérioration de la fonction rénale est courante chez les PVVIH. Par rapport aux personnes non infectées par le VIH, les PVVIH ont un risque plus élevé de protéinurie (204,205), d'hyperfiltration (206), d'albuminurie (207) et de maladie rénale chronique (MRC) (207–217). La maladie rénale chronique (MRC) chez les PVVIH est également associée à un taux élevé de mortalité toutes causes (218–224). La dysfonction rénale est une complication multifactorielle : l'âge (225), exposition au VIH (225), prise de traitements ARV (40,214,226) et particulièrement les ARV néphrotoxiques comme le Ténofovir (TDF) (214,227–231) ou encore facteurs de risque traditionnels comme l'âge (225), l'infection par le VHC, l'hypertension, le diabète et le tabagisme qui peuvent affecter l'intégrité tubulo-interstitielles, reovasculaire et celle des glomérules (40,213,215,232,233).

Des études se sont intéressées aux dysfonctionnements du système immunitaires telles que l'inflammation et l'activation immunitaire, et ont montré que chez les patients adultes infectés par le VIH, ces dysfonctionnements immunitaires persistants étaient associés à un risque plus élevé de mortalité mais également de survenue de maladies chroniques liées à l'âge (234–237) et pouvaient donc jouer un rôle important dans la MRC. Concernant les marqueurs de l'inflammation, les résultats des études sont homogènes. Dans la population générale avec une fonction rénale normale, des niveaux élevés des marqueurs d'inflammation pouvaient prédire la survenue de la MRC (238). Chez les PVVIH traités ou non par ARV avec un faible nombre de CD4+, il apparaît que les niveaux d'inflammation rénale étaient plus élevés comparés aux personnes non-infectées saines. En effet, plusieurs études ont montré que des niveaux plus élevés de sCD14, marqueur de l'activation monocytaire également associé aux maladies cardiovasculaires (161), étaient associés à l'insuffisance rénale et l'albuminurie chez les hommes (215) mais pas à la diminution rapide du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ni à la progression de l'albuminurie (214). En revanche, aucune association n'a été retrouvée avec sCD163, la CRP ou les d-dimères (214). De plus, les sTNFR1 et 2, sCD27, TNF α , l'IL-6 ou encore l'IP10, étaient associés à la détérioration de la fonction rénale (protéinurie ou DFGe diminuée) à la fois chez les PVVIH et dans la population générale (215,239–245). Il est assez logique de retrouver l'IP10 dans

cette association, puisque c'est un interféron pouvant donc induire une glomérulose segmentaire focale du rein (246). En revanche, concernant l'association entre les marqueurs d'activation immunitaire et les dysfonctions rénales, les résultats semblent un peu plus hétérogènes. Alors que l'étude de Gupta et al. a montré que l'activation immunitaire, définie par la présence du marqueur LT CD8+DP, était associée à une prévalence plus élevée de protéinurie (247), d'autres études comme celle de Kooji et al. n'ont trouvé aucune association entre les marqueurs de l'activation immunitaire ni de l'inflammation avec une diminution rapide ni de l'aggravation de l'albuminurie (214). Mais les processus biologiques sous-jacents à la diminution du DFGe restent peu expliqués. Pour le moment, une des questions fondamentales est de savoir si c'est l'infection par le VIH qui conduit à l'inflammation provoquant des dysfonctions rénales ou si ce sont les niveaux élevés des marqueurs d'inflammation qui sont provoqués par une détérioration de la fonction rénale (248,249).

1.3.4. Cancers

Une augmentation significative du risque de cancer a été observée chez les PVVIH dans différentes cohortes malgré un contrôle efficace de l'infection sous ARV (250–253). Dans certains pays, les cancers classant et non classant SIDA sont même devenus la principale cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH, comme par exemple, aux États-Unis (254) ou encore en France (3) où l'incidence a fortement augmenté chez les PVVIH par rapport à la population générale (255,256). Plusieurs facteurs de risque traditionnels des cancers ont été retrouvés : le sexe, le tabagisme (119), l'IMC, la consommation d'alcool, les co-infections par les virus oncogènes (225), mais aussi certains facteurs de risque liés au VIH : l'exposition à certains ARV (IP (41,257), INNTI ou anti-intégrases (258)), des niveaux plus faibles de CD4+ (252,255,259–264) et sont associés à un risque plus élevé de cancers chez les PVVIH par rapport à la population générale (265). Enfin, le rôle de l'âge dans le sur-risque de cancers chez les PVVIH est encore controversé. Certaines études ont montré que la survenue de certains cancers (myélome, poumons, rectaux), étaient associés à un âge plus faible chez les PVVIH par rapport aux personnes non infectés (266,267) et que les différences de risque de survenue des cancers entre les PVVIH et les personnes non infectées étaient plus prononcées chez des patients âgés de plus de 60 ans (144,255,256,268,269). Cependant, dans la cohorte VACS (144,270,271), il n'y avait pas de différence d'âge au moment de la survenue de cancers non liés au VIH (myélome, poumons et rectal) entre les PVVIH et les personnes non infectées.

Introduction

Beaucoup d'études se sont intéressées au lien entre l'activation immunitaire, l'inflammation et les cancers. Les LT CD8+ et les lymphocytes NK maintiennent la surveillance des cellules dans le corps et détruisent celles qui montrent des signes anormaux de croissance, ou de transformation maligne. Mais la cascade de signalisation qui dirige le processus normal de croissance cellulaire et de réparation des tissus peut défaillir, conduisant à une prolifération incontrôlée des cellules et une invasion des tissus sains. Initialement, l'inflammation contribue au développement des cancers en causant un stress oxydatif et des dommages de l'ADN. Au cours du temps, l'inflammation chronique a été montrée comme permettant la survie des cellules cancéreuses et leur prolifération. Avec une plus forte prévalence des expositions aux carcinogènes, incluant le tabagisme et possiblement la consommation d'alcool, l'immunosuppression et l'inflammation chronique sont associées à un risque plus élevé à la fois de cancer d'origine infectieuse et non infectieuse chez les PVVIH (272–274). En parallèle, les cellules tumorales produisent des composants qui attirent les cellules immunitaires, qui en réponse sécrètent des substances chimiques et vont stimuler la prolifération cancéreuse. Les cellules cancéreuses vont alors recruter des chimiokines, des molécules d'adhésion cellulaire et d'autres médiateurs inflammatoires pour faciliter leur propre migration. Plusieurs grandes études en population générale ont montré que des niveaux élevés des marqueurs d'inflammation comme l'IL-6 et la CRP plasmatiques, étaient associés à un risque plus élevé de survenue de cancer (275–277). Des résultats ont récemment suggéré que les voies d'inflammation et de coagulation pouvaient aussi contribuer au risque de cancer chez les PVVIH. Dans l'étude SMART (278), des interruptions cadrées d'ARV étaient associées à une incidence de cancer significativement plus élevée (279) et une augmentation des niveaux plasmatiques des D-dimères et de l'IL-6 (280). Beaucoup d'études de cohorte, souvent issues d'essais cliniques, ont montré que des niveaux plus élevés d'IL-6, de CRP et des D-dimères, étaient associés à un risque plus élevé de cancer, particulièrement fort pour l'IL-6 même après ajustement sur les caractéristiques démographiques, les CD4+ et les facteurs de risque traditionnels (262,281–284). Ce résultat corrobore les conclusions de certaines études suggérant que l'IL-6 est une cytokine tumorigène qui peut influencer tous les stades de développement du cancer (285,286). Plusieurs études récentes ont reporté des associations significatives entre des niveaux élevés des marqueurs d'activation lymphocytaires B et le risque de Lymphomes non-hodgkiniens non liés au VIH, incluant les cytokines, chimiokines et les récepteurs solubles (287–292). Chez les PVVIH comme dans la population générale, il existe également des différences d'association entre les cancers et certains biomarqueurs en fonction du type de cancer chez les patients infectés par le VIH. En effet, dans la population générale, des niveaux plus élevés d'IL-6 étaient associés à un risque plus élevé de cancer du poumon et

du cancer colorectal (283,291) alors que des niveaux plus élevés de CRP étaient associés aux lymphomes Hodgkiniens, cancer des poumons et colorectal (293,294), mais pas avec le cancer du sein (295). Chez les PVVIH, l'étude de Borges et al., a montré que des niveaux plus élevés d'IL-6 étaient associés au risque de cancer (281).

1.3.5. Troubles neurocognitifs

Le système nerveux central (SNC) est une cible importante du VIH. Les ARV ont considérablement diminué la prévalence des démences liées au VIH (forme la plus sévère de troubles neurodégénératifs liés au VIH) qui a diminué de 10-15% à 2% (296,297). Malgré la suppression de la charge virale dans le plasma et dans le liquide céphalo-rachidien (CSF) sous ARV, la prévalence et l'incidence des formes modérées de démence et des troubles neurocognitifs restent élevées (298–300), avec une prévalence entre 40 et 60% (301–303). Ces troubles sont associées à une diminution de la qualité de vie, une faible adhérence aux traitements et à un risque plus élevé de mortalité (304,305).

La pathogenèse des troubles neurocognitifs associés au VIH implique des facteurs d'interaction entre l'hôte, le virus, les comorbidités et les traitements associés, mais les mécanismes biologiques ne sont pas encore complètement compris. Chez des personnes en bonne santé, l'entrée des monocytes et des lymphocytes T, dans le SNC, est limitée. Cependant, dans des conditions inflammatoires comme par exemple lors de l'infection par le VIH, un nombre plus élevé de leucocytes activés peut entrer dans le SNC (306–308). Les LT CD8+ dans le cerveau et le CSF ont pour fonction de modérer la clairance virale dans le SNC en tuant les lymphocytes T CD4+, les monocytes et les macrophages infectés (309). Ces LT CD8+ peuvent également contribuer à l'inflammation du SNC en libérant des cytokines et des chimiokines (310,311). Alors qu'une faible suppression de la charge virale est associée à une prévalence élevée des troubles neurocognitifs, ce phénomène est également observé chez des patients infectés sous traitement ARV efficace et avec suppression de la charge virale (301,312). Ces troubles cognitifs sont associés à un risque plus élevé d'handicap dans les activités quotidiennes (313), incluant une adhérence plus faible de prise d'ARV (314) et également un risque plus élevé de mortalité, comparé aux patients sans trouble cognitif (315). Sans traitement ARV, l'inflammation persistante du SNC, pouvant provoquer des lésions cérébrales, augmente durant la phase de primo-infection chez la plupart des personnes infectées par le VIH (316). En effet, des études ont montré que le VIH arrivait dans le SNC rapidement après la transmission du virus induisant donc une activation immunitaire très précoce dans le cerveau (317). Les études s'intéressant au CSF lors de la primo-infection suggèrent que les lésions neuronales et les

dysfonctionnements immunitaires sont déjà apparus à ce stade (318,319). Bien que les ARV aient diminué le niveau de l'activation immunitaire dans le sang et le CSF, cette inflammation et cette activation persistent à un faible niveau malgré la mise sous traitement ARV et peuvent être des facteurs majeurs de dégénération neurologique lors de l'infection par le VIH (320–322). En effet, certaines études ont montré que des niveaux plus élevés d'activation immunitaire mesurés par le pourcentage de LT CD8+ et CD4+DP ont été retrouvés plus fréquemment dans le CSF malgré une suppression de la charge virale que chez les personnes non infectées par le VIH. C'est ce que montre les résultats de l'étude de Ganesh et al. dans laquelle les niveaux des LT CD4+ et CD8+ DP étaient plus élevés chez les PVVIH contrôleurs, non contrôleurs avec ou sans traitement ARV que chez les personnes non infectées (323). Plusieurs études ont montré que les marqueurs de la translocation microbienne, en plus d'être associés à la progression de l'infection par le VIH et d'être corrélés avec le niveau des CD4+ et avec un âge plus avancé (324), étaient associés aux troubles cognitifs chez les patients infectés par le VIH. L'étude CHARTER et le groupe NNTC (National NeuroAIDS Tissue Consortium) ont montré que le sCD14 et le SCD163 dans le plasma et le CSF étaient plus élevés chez les PVVIH avec des troubles de la fonction cognitive par rapport aux personnes sans trouble cognitif même avec suppression de la charge virale sous ARV efficace chez les PVVIH (325,326). A part le sCD14, quelques études ont montré une association entre le TNFalpha et le sTNFR2, et les complications neurocognitives liées au VIH (327). Enfin, certaines études se sont intéressées à la dépression, trouble fréquemment retrouvé chez les PVVIH (prévalence entre 12 et 66%) (328,329). Il a été montré récemment dans la littérature que les PVVIH présentant des symptômes de dépression avaient des niveaux plus élevés de l'inflammation (IL-15, IP-10, IL-12 p40/p70 et G-CSF) par rapport aux PVVIH sans dépression (330).

1.3.6. Mortalité

Le vieillissement des PVVIH et la diminution de la mortalité liée au SIDA ont conduit à l'augmentation de la proportion du nombre de décès des PVVIH imputables aux comorbidités non liées au VIH (3). Des études ont montré que des niveaux élevés des marqueurs de l'inflammation, de la coagulation et de la sénescence des lymphocytes T prédisaient la mortalité toute cause à la fois dans la population générale et chez les PVVIH (93,122,331–334). Des niveaux plus élevés du **sCD14** étaient associés à un risque plus élevé de mortalité toutes causes chez les PVVIH par rapport à la population générale et cette association persistait quel que soit le nombre de LT CD4+ et le niveau de charge virale (50,123). Des études ont également montré que des niveaux élevés de **CRP et d'IL-6**

Introduction

étaient associés à un risque plus élevé de décès par rapport au PVVIH avec des niveaux plus faibles de CRP (124) et d'IL-6 [Hazard ratio (HR)=2.57 (1.58-4.82), $p < 0.01$] (335). Quant aux marqueurs cellulaires, l'étude de Hunt et al.(136) a montré qu'une augmentation des **LT CD8+DP** était associée à un risque 2 fois plus élevé de décès chez les PVVIH sous ARV par rapport aux PVVIH avant ARV. L'étude de Tenorio et al.(93) a montré que des niveaux plus élevés des marqueurs solubles **IL-6, sTNFR1 et 2, et D-Dimères** étaient associés à la mortalité chez les PVVIH.

Enfin, dans ce contexte d'infection chronique, où l'apparition des comorbidités entraînent une défaillance des organes pouvant conduire au décès, un score a été développé afin d'obtenir un pronostic sur la mortalité des patients âgés infectés par le VIH : le **score VACS** (336). Le premier score qui a été développé intégrait l'âge et 8 paramètres pronostics de la mortalité mesurés en routine clinique : valeur absolue des CD4+, l'ARN VIH-1, l'hémoglobine, l'aspartate aminotransférase, l'alanine aminotransférase, les plaquettes et la créatinine, ainsi que la coinfection par le virus de l'hépatite C (HCV). Par la suite, une forte association ayant été trouvée entre l'inflammation et la mortalité (337,338), il a été ajouté à ce score, 2 marqueurs d'inflammation (D-dimères et sCD14) qui augmentaient la valeur pronostic du score VACS sur la survenue de la mortalité (7% pour les d-dimères et 4% pour le sCD14) (339). Dans la population non infectée par le VIH, un score a été développé pour prédire la mortalité et la morbidité des personnes en bonne santé : le **score IRP** (Immune Risk Profile) (340). Ce score a été créé à partir d'un cluster de paramètres incluant le rapport CD4/CD8, le taux de lymphocytes naïfs, l'expansion des CD3+CD28- circulants et la sérologie positive pour le cytomégalovirus. L'IRP a été défini chez des personnes âgées de 85 ans qui ont été suivis pendant 2, 4 ou 6 ans afin d'observer la survenue du décès (341–343). Même si aucun marqueur d'activation ou d'inflammation n'a été intégré, il est intéressant de voir que le score IRP intègre le ratio CD4/CD8 qui a souvent été montré comme un marqueur de substitution de ces dysfonctionnements immunologiques, et un ratio CD4/CD8 inversé (< 1) reflète un risque plus élevé de morbidité, au même titre qu'une activation ou une inflammation chronique élevées (344–346). Des études récentes ont montré que le risque de développer une comorbidité non liées au VIH était doublé chez les patients infectés traités avec un ratio CD4/CD8 < 0.3 comparé aux patients avec un ratio CD4/CD8 > 0.45 (347). Ce ratio peut donc être considéré comme un puissant facteur de risque de la morbi-mortalité plus que le nombre de CD4+ seul chez les patients traités après ajustement sur la charge virale (348–350).

1.4. Problématiques méthodologiques

Compte tenu de la diversité des marqueurs d'activation, d'inflammation et de sénescence pris en compte lorsque l'on s'intéresse à une pathologie particulière, on comprend qu'il est difficile d'évaluer l'association entre ces marqueurs et la survenue d'une comorbidité spécifique. Dans la plupart des études citées précédemment, malgré un très grand nombre de marqueurs d'activation et d'inflammation disponibles, ceux-ci ont été considérés un par un sans prise en compte de leur interdépendance. La difficulté lorsque l'on étudie un nombre important de variables quantitatives, comme ici les marqueurs cellulaires et solubles, est que ces variables sont souvent également fortement corrélées, de telle sorte que l'interprétation des données et la détection de leur structure deviennent difficile. C'est pour cela que ces variables ne peuvent être intégrées en même temps dans un modèle statistique. Au vu du grand nombre de marqueurs d'activation et d'inflammation pouvant être recueillis et compte tenu du fait que la survenue des comorbidités semble être multifactorielle, il nous a semblé intéressant de les combiner en un score qui nous permettrait de prendre en compte les différents marqueurs afin de ne pas perdre l'information que chacun d'entre eux pourrait apporter.

1.4.1. Scores existant dans la littérature

Dans la population non infectée par le VIH

Le score IRP, développé chez des personnes âgées pour prédire la mortalité et la morbidité des personnes en bonne santé (351) (décrit dans le paragraphe 1.3.6), a été construit grâce à une analyse en cluster multivariable. Cette analyse a permis d'identifier, à l'origine, 3 clusters d'individus définis par les niveaux des paramètres immunologiques (réponse mitogène A 10 et les pourcentages des LT CD3+, CD4+, CD8+ et CD19+). Un des 3 clusters était particulièrement prédictif de la mortalité. Ce cluster était défini, à l'origine, par des niveaux élevés des LT CD8+ et un faible niveau des LT CD4+ totaux, et une faible réponse proliférative au Con A. Il a par la suite été intégré les LT CD4+ et CD8+ naïfs, sénescents et TEMRA, la réponse au CMV et le ratio CD4/CD8 a remplacé les LT CD4+ et CD8+ totaux.

Un autre exemple de score pronostique en population générale est le « score de risque Framingham » (352), score de la survenue d'un événement cardiovasculaire développé à partir des données de la Framingham Heart Study,

développé grâce à des données obtenues de la Framingham Heart Study, afin d'estimer le risque de développer une maladie cardiovasculaire dans les 10 ans.

Dans la population infectée par le VIH, comme il a été décrit précédemment (chapitre 1.3.6), le score VACS (353) a été développé afin d'obtenir un pronostic sur la mortalité des patients âgés infectés par le VIH. Ce score a été construit en utilisant un modèle de régression de Poisson pour la phase de développement, puis les performances de ce modèle ont été évaluées en calculant la statistique *c* pour vérifier sa discrimination. Enfin, une validation interne du modèle a été réalisée dans un autre échantillon de la cohorte VACS et une validation externe dans la cohorte ART-CC (354).

1.4.2. Méthodes pour la combinaison de plusieurs marqueurs

A notre connaissance, il n'existe aucun score combinant à la fois les marqueurs d'inflammation, d'activation et d'immuno-sénescence et utilisé pour évaluer la survenue des comorbidités non liées au VIH. De plus, compte tenu de l'existence d'un très grand nombre de marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence comme nous l'avons vu précédemment, qui peuvent être très corrélés entre eux, l'intégration de ces marqueurs simultanément dans un modèle statistique, en plus de nombreux autres facteurs déjà connus comme étant liés aux dysfonctionnements immunitaires et à une comorbidité donnée (facteurs de risque traditionnels), est complexe. Cette combinaison nécessite alors d'utiliser des méthodes statistiques spécifiques.

Une technique qui pourrait nous permettre de combiner un grand nombre de biomarqueurs est l'analyse en composante principale (ACP). En effet, c'est une technique qui permet de synthétiser l'information apportée par un grand nombre de variables en réduisant le nombre important de variables à un nombre plus faible de variables « représentatives » et « non corrélées ». Ce nombre important de variables quantitatives implique que les individus étudiés ne sont plus représentés dans un plan à deux dimensions, mais dans un espace de dimension plus importante. L'objectif de l'ACP est de revenir à un espace de dimension réduite en déformant le moins possible la réalité. Il s'agit d'obtenir le résumé le plus pertinent possible des données initiales. L'ACP est une méthode dite de réduction de dimension qui consiste à transformer des variables liées entre elles en nouvelles variables indépendantes les unes des autres. Ces nouvelles variables formées sont nommées « composantes principales », ou axes principaux, combinaisons linéaires des variables d'origine (355,356). Ces composantes principales possèdent une variance maximale afin d'expliquer au mieux la variabilité des données.

Il existe d'autres approches statistiques pouvant permettre la combinaison des marqueurs entre eux comme la Partial Least Square (PLS) (357,358) qui est une méthode combinant l'ACP et la régression linéaire multiple. Elle permet de résumer un grand nombre de variables, mais à la différence de l'ACP, la PLS extrait des « composantes » prédisant au mieux une ou plusieurs variables à expliquer. La classification hiérarchique ascendante permet également de classer et d'identifier des groupes homogènes partageant des caractéristiques communes (classes ou clusters)(359). C'est une technique statistique permettant d'obtenir une représentation schématique simplifiée d'un tableau de données complexes (avec un nombre important de variables) en divisant une population en différentes classes ou sous-groupes, définis par l'observation des variables. Le principe des méthodes d'analyse en clusters repose sur la notion de « similarité » et de « distances ».

Cependant, c'est l'ACP qui permet d'avoir le plus d'informations sur la structure du jeu de données de manière globale et lorsque l'on s'intéresse aux interdépendances entre un grand nombre de variables, c'est cette technique qui est à privilégier.

1.5. Justification et hypothèses

A un niveau populationnel, les facteurs de risques classiques de ces co-morbidités ont été identifiés : facteurs environnementaux, génétiques, mode de vie. A un niveau individuel, il existe des variations inter-individuelles de la susceptibilité aux comorbidités et leur âge de survenue varie, tout autre facteur de risque étant égal. La question de la participation de l'activation immunitaire, de l'inflammation et de l'immuno-sénescence dans cette variation inter-individuelle reste entière. La diversité des marqueurs d'activation, d'inflammation et de sénescence pris en compte lors des études d'association biomarqueurs-survenue d'une pathologie spécifique rend difficile l'évaluation de la pertinence d'un marqueur unique. Dans la plupart des études citées précédemment, les biomarqueurs ont été considérés individuellement sans prendre en compte la possible corrélation entre les biomarqueurs. D'autre part, ces travaux étaient réalisés sur de petits échantillons et la présence de polymorbidités n'a pas toujours été prise en considération.

Au vu du grand nombre de marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence pouvant être recueillis et compte tenu du fait que la survenue des comorbidités semble être multifactorielle, il est essentiel d'évaluer les associations qui existent entre les maladies non liées au VIH, leur survenue, et l'inflammation, l'activation et la sénescence immune, chez les personnes infectées par le VIH. Il s'agit d'identifier les marqueurs les plus

Introduction

pertinents, ceux pouvant être utilisés dans le suivi classique du PVVIH, ceux qui révèlent une voie mécanistique pouvant relever d'interventions thérapeutiques et/ou préventives réduisant l'apparition de ces comorbidités.

Plusieurs hypothèses ont dirigé nos travaux :

- une hyper-activation persistante du système immunitaire, en lien avec une inflammation sous-jacente et un vieillissement précoce du système immunitaire chez des sujets infectés par le VIH-1 avec une charge virale indétectable, peut accélérer ou accentuer la survenue de comorbidités liées et non liées au VIH et ainsi avoir un impact négatif sur l'état de santé des patients.
- les mécanismes biologiques aboutissant à la survenue d'une comorbidité pouvant être à la fois dus à l'activation cellulaire, à l'immuno-sénescence et à l'inflammation, il pourrait être pertinent de combiner plusieurs marqueurs cellulaires et solubles représentant ces dysfonctionnements immunitaires plutôt que de les considérer séparément en fonction de chaque comorbidité.

Et enfin, physiologiquement, chaque comorbidité pourrait être associée à un profil d'activation, inflammation, sénescence différents donc une comorbidité spécifique pourrait survenir en fonction du profil d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence sous-jacent.

2. OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE

L'objectif général du travail de thèse présenté ici était d'évaluer les liens existants entre l'activation immunitaire, l'inflammation et l'immuno-sénescence avec les comorbidités non liées au VIH (maladies cardiovasculaires, diabète, dyslipidémies, hypertension, cancers, maladie rénale chronique (MRC) et troubles dégénératifs du SNC) chez des patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral efficace.

2.1. Objectifs principaux

Le premier objectif de la thèse était de proposer une combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence afin d'identifier des profils de patients infectés par le VIH-1 définis selon leur niveau d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence. Les résultats ont fait l'objet d'un premier travail décrivant la méthode utilisée pour combiner l'ensemble des biomarqueurs et identifiant différents profils de patients. Ce premier travail s'appuie sur une étude publiée par l'équipe dans AIDS en 2015 (360) exploitant uniquement les données d'activation immunitaire et d'immuno-sénescence lymphocytaire T.

Le deuxième objectif était d'évaluer, de **manière transversale**, l'association de la combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence, avec i) la présence de multi-morbidité, ii) la présence de chacune des comorbidités non liées au VIH prises en compte séparément afin de tester notre hypothèse que différents profils de biomarqueurs pourraient être associés aux différentes comorbidités d'intérêt. Nous avons également choisi de présenter un focus sur une comorbidité spécifique, la maladie rénale chronique (MRC), car c'est une maladie pour laquelle nous avons un marqueur biologique de routine, chez tous les patients, sur plusieurs suivis et dont l'évolution peut être impactée par certains traitements comme le TDF. Il nous paraissait donc intéressant d'étudier cette comorbidité plus en détails.

Le troisième et dernier objectif était d'évaluer, de **manière longitudinale**, l'association de la combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence avec, et i) le risque de survenue d'une nouvelle comorbidité non liée au VIH, ii) l'évolution de la fonction rénale, iii) le risque de survenue de chaque autres comorbidités non liées au VIH prises en compte séparément, et iv) la mortalité au cours des 3 ans de suivi chez des patients infectés par le VIH sous traitement efficace ayant une charge virale indétectable.

L'association entre la combinaison des biomarqueurs et i) la présence de multimorbidité, ii) le risque de survenue des comorbidités, et iii) la mortalité, se trouvent dans un manuscrit qui a été soumis en novembre 2017 (*Annexe A*).

La partie sur l'association entre la combinaison des biomarqueurs et i) la présence de la MRC, et ii) l'évolution de la fonction rénale, a fait l'objet d'un article qui a été publié en mai 2017 dans AIDS (*Annexe B*).

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- 1) d'identifier, parmi les marqueurs inclus dans les scores CIADIS, des **biomarqueurs pertinents pouvant être utilisés dans le suivi** en routine du PVVIH. Leur implication dans une voie mécanistique pouvant relever d'interventions thérapeutiques et/ou préventives pourraient permettre de réduire l'apparition de ces comorbidités.
- 2) de **comparer la combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence à des scores connus** dans la littérature, à savoir le score **VACS**, le score **IRP** et le ratio **CD4/CD8** (définis dans le paragraphe 1.3.6).

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Schémas des études utilisées

3.1.1. Cohorte ANRS CO3 Aquitaine

Tous les travaux réalisés dans le cadre de la thèse, décrits dans les paragraphes 4, 5 et 6, ont été menés en utilisant les données de la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Cette cohorte ouverte régionale et multicentriques (13 centres localisés en Aquitaine) avec collecte prospective des données est une cohorte de patients infectés par le VIH-1 initiée en 1987 par le Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA) (361). Les principaux critères d'inclusion sont : patients infectés par le VIH-1, quel que soit le stade clinique, vus au moins deux fois en consultation ou en hospitalisation, âgés d'au moins 13 ans à l'inclusion et ayant signé un consentement écrit éclairé (9928 patients inclus au 31 mai 2013 dont 3500 en file active). Un questionnaire permet la collecte confidentielle et standardisée des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et épidémiologiques lors de chaque consultation ou hospitalisation en accord avec le suivi recommandé pour les PVVIH concernant le traitement ARV (8). L'équipe « VIH, hépatites et comorbidités : épidémiologie et santé publique » du centre de Recherche INSERM U1219, au sein de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université de Bordeaux assure la coordination épidémiologique de la Cohorte Aquitaine.

3.1.2. Sous-étude CIADIS (Chronic Immune Activation and Senescence)

La sous-étude CIADIS (Chronic Immune Activation and Senescence) de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine s'intéresse à la participation de l'activation immunitaire cellulaire chronique, de l'inflammation et de l'immuno-sénescence aux co-morbidités associées à l'infection par le VIH-1 (*Figure 2*).

Les critères d'inclusion étaient d'avoir été suivi dans un des services du CHU de Bordeaux, consultant ou étant hospitalisés entre le 1er octobre 2011 et mai 2013 et ayant donné leur consentement libre et éclairé à participer à la cohorte ANRS CO3 Aquitaine avec un prélèvement sanguin était prévu dans le cadre de la bibliothèque Aquitaine. Les inclusions se faisaient indépendamment du statut vis-à-vis de traitement antirétroviral, le taux de CD4+, la charge virale plasmatique et le statut vis-à-vis de la co-infection par le VHB et le VHC. Sur les 3500 patients suivis activement dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine dans la même période, 1010 patients ont été inclus dans la sous-étude CIADIS. L'étude CIADIS nous

Matériel et Méthodes

permet de disposer des paramètres relatifs à l'activation immunitaire, l'immuno-sénescence et la différenciation/maturation parmi les lymphocytes T CD4+ et CD8+ (décrits dans le paragraphe 3.2) à l'inclusion dans la sous-étude CIADIS. Les marqueurs solubles de l'inflammation (décrits dans le paragraphe 3.2) ont été mesurés sur la biothèque de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine recueillie dans le même temps que les prélèvements ayant servi à la réalisation des phénotypes lymphocytaires sur sang frais (*Figure 4*).

La sous-étude CIADIS est, à notre connaissance, une des études avec l'effectif de patients inclus le plus important recueillant de nombreux marqueurs d'activation et d'inflammation avec un suivi clinique prospectif.

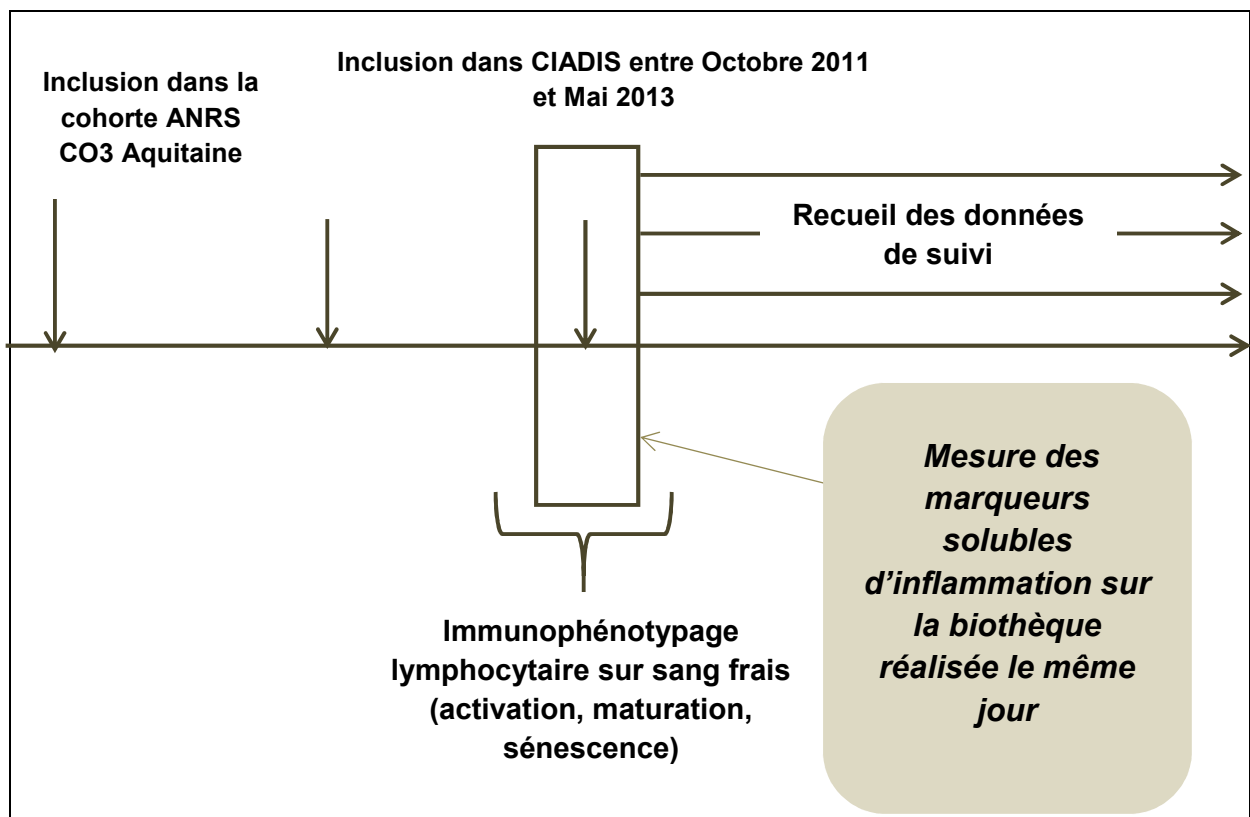


Figure 4. Schéma de la sous-étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine

3.2. Population d'étude

Dans les différents travaux réalisés pendant la thèse, les patients inclus répondaient aux critères suivants :

- patients infectés par le VIH-1 inclus dans la sous-étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine,
- présentant une charge virale indétectable (ARN VIH < 40 copies/ml) au moment de leur inclusion dans CIADIS,
- ayant les mesures des marqueurs d'activation, d'immuno-sénescence et d'inflammation disponibles au moment de leur inclusion,
- ayant au moins une visite de suivi après leur inclusion.

Les analyses concernant le focus sur la maladie rénale chronique ont été réalisées à partir d'une sous-population d'étude dont les patients présentaient en plus le critère suivant :

- avoir 2 mesures consécutives de DFGe (séparées d'au moins 3 mois) dans l'année précédant l'inclusion dans la sous-étude CIADIS et dans le suivi après l'inclusion.

Le Cobicistat étant connu pour inhiber les sécrétions tubulaires de créatinine et pour conduire à une augmentation artificielle de celle-ci, les patients sous Cobicistat à l'inclusion ou pendant le suivi ont été exclus de cette dernière analyse (362). Toutes les données de suivi ont été analysées jusqu'à fin décembre 2015.

Toutes les données à l'inclusion comme les caractéristiques des patients (l'âge, le sexe, le groupe de transmission, le nombre de CD4+, le ratio CD4/CD8) ou encore les données de suivi comme les comorbidités non liées au VIH et les traitements antirétroviraux ont été extraites de la base de données de la cohorte et analysées jusqu'à fin décembre 2015.

3.3. Marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence mesurés

Les prélèvements sanguins ont été analysés sur la plateforme de recherche du laboratoire d'Immunologie du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux (*Annexe C*). Les biomarqueurs mesurés ont été choisis afin de couvrir un large nombre de voies biologiques d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence (*Tableau 2*) et inclure les biomarqueurs classiquement décrits dans la littérature chez les PVVIH.

Tableau 1. Biomarqueurs cellulaires et solubles

Marqueur	Rôle/fonction
Marqueurs cellulaires	
<i>LT CD4+ et CD8+ CD38+ HLA-DR+ (CD4+DP, CD8+ DP)</i>	Activation lymphocytaire T
<i>LT CD4+ et CD8+ CD57+ CD28-</i>	Marqueurs de l'immuno-sénescence
<i>LT CD4+ et CD8+ TN</i>	Lymphocyte T naïfs
<i>LT CD4+ et CD8+ TEMRA</i>	Lymphocyte T effecteur mémoire - (différenciation terminale)
Marqueurs solubles	
<i>BAFF-BLYSS</i>	Marqueurs de l'activation lymphocytaire B
<i>MPO (MyéloPerOxidase)</i>	Marqueurs de l'activation des neutrophiles
<i>CRP</i>	Marqueur de l'inflammation systémique – produit en réponse à des cytokines pro-inflammatoires
<i>IL-18</i>	Cytokine Pro-inflammatoire (Activation des NK – Différenciation Th1)
<i>sTNFR1, sTNFR2</i>	Récepteurs principaux du TNF-alpha – régulent l'inflammation
<i>IP-10</i>	Marqueur de l'inflammation
<i>D-Dimères</i>	Activation des voies de la coagulation
<i>IL-6</i>	Cytokine Pro-inflammatoire / Activation monocytaire
<i>sCD54</i>	Marqueurs d'adhésion
<i>sCD14</i>	Activation immunitaire innée/ Activation monocytaire
<i>sCD40L</i>	Activation des lymphocytes T/ Plaquettaire
<i>sCD163</i>	Activation monocytaire/macrophagique

3.4. Définition des autres variables d'intérêt

Plusieurs scores et marqueurs ont été utilisés dans les études s'intéressant aux comorbidités et à la mortalité chez les patients infectés par le VIH (score VACS, ratio CD4/CD8) ou chez les patients non infectés (score IRP, ratio CD4/CD8) (définis dans le paragraphe 1.3.6). Afin de pouvoir les intégrer dans nos travaux et comparer leur valeur d'association avec les comorbidités non liées au VIH, nous les avons calculées comme suit :

- Le score VACS intègre l'âge et 8 paramètres pronostics de la mortalité mesurés en routine clinique à savoir le nombre de CD4+, l'ARN VIH-1, l'hémoglobine, l'aspartate aminotransférase, l'alanine aminotransférase, les plaquettes et la créatinine, ainsi que la coinfection par le virus de l'hépatite C (HCV) (336). A chaque variable est associé un nombre de points spécifique (*Tableau 2*). Pour un patient donné, le score VACS a été calculé en additionnant le nombre de points correspondant à chaque variable du score.

Tableau 2. Composantes du score VACS et description des points attribués à chaque variable pour le calcul du score VACS (363)

Component	Level	Points
Age (years)	<50	0
	50 to 64	12
	≥ 65	27
CD4 (cells/mm ³)	≥ 500	0
	350 to 499	6
	200 to 349	6
	100 to 199	10
	50 to 99	28
	< 50	29
HIV-1 RNA (copies/ml)	< 500	0
	500 to 99,999	7
	≥ 1x10 ⁶	14
Hemoglobin (g/dL)	≥ 14	0
	12 to 13.9	10
	10 to 11.9	22
	< 10	38
FIB-4	< 1.45	0
	1.45 to 3.25	6
	> 3.25	25
eGFR (mL/min)	≥ 60	0
	45 to 59.9	6
	30 to 44.9	8
	< 30	26
Hepatitis C Co-Infection		5

Matériel et Méthodes

- Le score IRP inclue le rapport CD4/CD8, le taux de lymphocytes naïfs (CD4+ et CD8+ TN), l'expansion des CD3+CD28- circulants (CD4+ et CD8+ CD57+CD28-) et la sérologie positive pour le cytomégalovirus (*Tableau 3*) (340).

Tableau 3. Points attribués à chaque variable inclus dans le score IRP

Variables inclus dans le score IRP	Nombre de points	
	0 point	1 point
Ratio CD4/CD8	>1	<=1
CMV	Sérologie négative	Sérologie positive
Lymphocytes T		
<i>CD4+CD57+CD28-</i>	≤ 8.3%	> 8.3%
<i>CD4+TN</i>	≥ 28.6%	< 28.6%
<i>CD4+TEMRA</i>	≤ 4.2%	> 4.2%
<i>CD8+CD57+CD28-</i>	≤ 36.2%	> 36.2%
<i>CD8+TN</i>	≥ 28.6%	< 28.6%
<i>CD8+TEMRA</i>	≤ 35.7%	> 35.7%

3.5. Définition des comorbidités non liées au VIH

Un groupe de travail, composé de cliniciens spécialistes de chacune des comorbidités et investigateurs de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, s'est réuni afin de proposer une définition de chacune des comorbidités non liées au VIH pouvant être identifiées dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Les comorbidités liées à l'âge (maladie rénale, diabète, dyslipidémies, évènements cardio-vasculaires, hypertension, troubles dégénératifs du système nerveux central (SNC), et les cancers) ont été définies en utilisant la Classification Internationale des Maladies 10 (CIM-10) (364) et des données biologiques recueillies dans le cadre de la cohorte si cela a été jugé pertinent par le groupe de travail. En plus des codes CIM-10, la dysfonction rénale a été estimée par l'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFGe) calculée au moyen de l'équation du « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD) (365) ; la présence de diabète par la prise d'un traitement hypoglycémiant, d'insuline, ou par deux mesures consécutives de la glycémie ≥ 7 mmol/l ; la dyslipidémie par la prise d'une

Matériel et Méthodes

statine ou d'un fibrate, ou par des niveaux pathologiques de lipides ; les événements cardiovasculaires par des antécédents de pontage chirurgical, d'angioplastie ou d'endoathérectomie et l'hypertension par deux mesures consécutives de pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou de pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg dans les deux années précédant l'inclusion. Les troubles du SNC et les cancers ont été définis uniquement avec les codes CIM-10. Les définitions détaillées de chacune des comorbidités liées à l'âge identifiées dans la cohorte Aquitaine se trouvent dans l'*Annexe D*.

4. Combinaison des marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence

4.1. Méthodes

4.1.1.1. Analyse en composante principale

Afin de répondre au 1^{er} objectif de la thèse, une analyse en composante principale (ACP) a été réalisée afin de combiner l'ensemble des marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence. L'ACP est une méthode qui permet de résumer l'information apportée par un grand nombre de variables, de réduire le nombre de ces variables potentiellement liées entre elles en les transformant en nouvelles variables représentatives et indépendantes les unes des autres. Ces nouvelles variables formées sont nommées « composantes principales » (CP), ou « axes principaux » qui sont donc des combinaisons linéaires des variables originales pondérées par leur contribution à chaque axe.

Pour cette analyse, nous avons choisi d'intégrer 20 marqueurs immunologiques : huit marqueurs cellulaires (lymphocytes T CD4+ et CD8+ DR, CD57+CD28-, TN, TEMRA) et 12 marqueurs solubles (D-dimères, BAFF/BLYSS, sCD163, sCD14, MPO, sCD40L, CRP, IL-18, IP-10, IL-6, TNFR1 et CD54 (ICAM)). Puisque la distribution de ces biomarqueurs ne suivait pas une loi normale, l'ACP était basée sur la matrice des coefficients de corrélation de Spearman.

Dans un premier temps, afin de sélectionner le nombre de composantes principales (« de nouvelles variables ») résumant la plus grande de l'information de notre jeu de données, la part de la variance expliquée par chaque composante principale a été calculée. Ensuite, afin de visualiser les liens qu'il existait entre chaque biomarqueur, une représentation graphique, que l'on appelle le « cercle des corrélations » a été réalisée, à partir des CP sélectionnées. Graphiquement, i) plus la variable est proche du cercle, meilleure est sa qualité de représentation, ii) deux variables proches sont corrélées positivement, iii) deux variables qui s'opposent sont corrélées négativement, iv) deux variables orthogonales sont non corrélées. Enfin, afin d'identifier les biomarqueurs contribuant le plus à chaque composante principale, la contribution relative de chaque marqueur à la CP correspondante a été calculée. Ainsi, pour chaque patient, il a pu être calculé une valeur pour chaque CP sélectionnée en multipliant le vecteur propre de la CP correspondante (représentant le poids de chaque biomarqueur pour cette composante) par la valeur des marqueurs cellulaires et solubles.

Combinaison des marqueurs

4.1.1.2. Comparaison des caractéristiques des patients en fonction des composantes de l'ACP

Afin de comprendre les liens existant entre les composantes principales (définies par les biomarqueurs) et les variables des caractéristiques cliniques des patients telles que les comorbidités non liées au VIH, ont été réalisées :

- Une projection de ces variables, comme variables supplémentaires, sur le plan représenté par les composantes principales,
- Et une comparaison de ces caractéristiques en fonction des valeurs des CP au moyen de tests du test de Kruskal-Wallis pour les variables qualitative ou d'ANOVA pour les variables quantitatives.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R 3.1.2 en utilisant le package R «FactoMineR».

4.2. Résultats

4.2.1. Description de la population

4.2.1.1. Caractéristiques à l'inclusion dans la sous-étude CIADIS

Parmi les 3593 patients suivis activement dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine entre octobre 2011 et Mai 2013, 1010 patients ont été inclus dans la sous-étude CIADIS. Ces patients étaient plus âgés, les délais depuis la première sérologie positive, depuis la 1^{ère} mise sous ARV et d'indélectabilité de la charge virale étaient plus longs, moins fréquemment au stade C, et avec plus de dysbio, HTA et cancers comparé aux patients de la file active de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine à la même période (*Annexe E, Tableau 1*).

Parmi les 1010 patients inclus dans CIADIS, 828 (82%) avaient des mesures de marqueurs cellulaires et solubles disponibles à l'inclusion, et un ARN VIH < 40 copies/mL (*Annexe E, Figure 1*). Les 182 exclus des analyses qui suivent étaient plus jeunes, plus fréquemment des femmes et au stade C de l'infection, avaient des valeurs plus faibles de lymphocytes T CD4+, le délai depuis la découverte de séropositivité, depuis l'indélectabilité de la charge virale et le temps passé sous ARV étaient significativement plus court comparés aux patients inclus dans cette sous-étude (*Annexe E, Tableau 2*). Il n'y avait pas de différence concernant les maladies cardiovasculaires, le diabète, la maladie rénale chronique et les troubles dégénératifs du SNC mais les dyslipidémies, l'HTA et les cancers étaient plus fréquents dans notre population d'étude.

Concernant les caractéristiques à l'inclusion des 828 patients inclus (*Tableau 4*), l'âge médian était de 51 ans (Q1Q3 : 45-57) et 75% était des hommes. Les patients étaient sous traitement antirétroviral depuis 13 ans en médiane (Q1Q3 : 8-16) et la durée médiane de suppression de la charge virale était de 5 ans (Q1Q3: 2-9). La médiane du nombre des lymphocytes T CD4+ était de 579/mm³ (Q1Q3: 431-760 cellules/mm³) et 23% en était au stade C de l'infection. Les co-infections par le VHC ou par le VHB ont été signalées pour 23% et 7% des patients, respectivement, une sérologie positive au CMV a été trouvée chez 89% des patients. L'hypertension et la dyslipidémie étaient les comorbidités les plus fréquentes représentant 45% and 43% des patients respectivement, le diabète, les événements cardio-vasculaires, les cancers et les troubles dégénératifs du SNC étaient retrouvés chez 13%, 10%, 14% and 3% des patients respectivement. 31% des patients présentaient au moins 2 comorbidités liées à l'âge.

Combinaison des marqueurs

Tableau 4. Caractéristiques à l'inclusion des 828 patients de la sous-étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.

Caractéristiques	Total (N=828)
Sexe, n (%)	
<i>Hommes</i>	622 (75)
<i>Femmes</i>	206 (25)
Âge (années)*	51 (45; 57)
Mode de contamination, n (%)	
<i>HSH</i>	359 (43)
<i>Hétérosexuel</i>	281 (34)
<i>Consommation de drogues</i>	115 (14)
<i>Autres</i>	73 (9)
Délai depuis la 1ère sérologie VIH+ (années)*	16 (10; 22)
Stades CDC, n (%)	
<i>A</i>	417 (50)
<i>B</i>	224 (27)
<i>C</i>	187 (23)
Patients sous ARV, n (%)	
<i>2INTI+ 1IP/r</i>	342 (42)
<i>2INTI+ 1INNTI</i>	256 (31)
<i>Autres</i>	225 (27)
Délai depuis la 1ère mise sous ARV (années)*	13 (8;16)
Délai depuis indétectabilité de la charge virale (années)*	5 (2 ; 9)
Nadir des CD4+ (cellules/mm3)*	203 (103 ; 303)
Délai depuis le nadir des CD4+ (années)*	8 (5 ; 15)
Nombre de CD4+ (cellules/mm3)*	579 (431; 760)
Score VACS	18 (10 ; 28)
Score IRP	2 (1 ; 4)
Ratio CD4+/CD8+ *	0.9 (0.6 ; 1.2)

Combinaison des marqueurs

Tableau 4. (Suite et fin)

Caractéristiques	Total (N=828)
CMV, n(%)	599 (89)
Infection par le VHC, n(%)	187 (23)
Infection par le VHB, n(%)	58 (7)
Comorbidités non liées au VIH, n(%)	
<i>Maladie rénale chronique</i>	29 (3)
<i>Diabète</i>	109 (13)
<i>Dyslipidémies</i>	354 (43)
<i>Maladies cardio-vasculaires</i>	85 (10)
<i>Hypertension</i>	374 (45)
<i>Troubles dégénératifs du SNC</i>	25 (3)
<i>Cancer SIDA et non-SIDA</i>	117 (14)

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 675 patients. HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. CDC: Centre de contrôle des maladies, ARV: Antirétroviraux, CMV: cytomegalovirus, INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP/r: Inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir, INNTI: Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, SNC: système nerveux central.

4.2.1.2. Marqueurs immunologiques cellulaires et solubles

Description des biomarqueurs

Lorsque l'on s'intéresse aux différents marqueurs immunologiques utilisés pour la construction des scores CIADIS (*Tableau 5*), le pourcentage médian des cellules T activées était de 14% (Q1Q3:10-19) parmi les lymphocytes T CD4+ et 35% (Q1Q3:26-46) parmi les lymphocytes T CD8+. Le pourcentage médian des marqueurs de la sénescence était de 27% (Q1Q3 17-36) parmi les lymphocytes T CD8+ et seulement 3% (Q1Q3 1-7) parmi les lymphocytes T CD4+. Les médianes des pourcentages des lymphocytes T naïfs parmi les CD4+ et les CD8+ étaient respectivement de 40% (Q1Q3 28-51) et 38% (Q1Q3 29-49) alors que les cellules T mémoires différenciées représentaient 25% (Q1Q3: 16-36) parmi les lymphocytes T CD8+ et seulement 1% (Q1Q3 0-3) parmi les lymphocytes T CD4+.

Concernant les marqueurs solubles de l'inflammation, les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 (Q1Q3 9 – 20), le TNFR1 (Q1Q3 142 – 288) ou encore l'IP-10 (Q1Q3 148 – 367) étaient de 13, 208 et 230 pg/ml respectivement. Quant aux marqueurs de l'activation monocytaire et des macrophages, sCD163 et sCD14, leurs valeurs étaient de 451 (Q1Q3

Combinaison des marqueurs

370 – 547) et 59 (Q1Q3 40 – 112) ng/ml respectivement. Enfin, le BAFF-BLYSS avait un niveau de 951 (Q1Q3 749 – 1214) pg/ml chez ces patients.

Tableau 5. Description des marqueurs immunologiques cellulaires et solubles à l'inclusion dans la sous-étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.

Caractéristiques	Total (N=828)
Lymphocytes T CD4⁺*	
<i>CD4+ DR+ (%)</i>	14 (10;19)
<i>CD4+CD57+CD28- (%)</i>	3 (1;7)
<i>CD4+TN (%)</i>	40 (28;51)
<i>CD4+TEMRA (%)</i>	1 (0;4)
Lymphocytes T CD8⁺	
<i>CD8+ DR+ (%)</i>	35 (26;47)
<i>CD8+CD57+CD28- (%)</i>	27 (17;36)
<i>CD8+TN (%)</i>	38 (29;48)
<i>CD8+TEMRA (%)</i>	26 (16;36)
Coagulation	
<i>D-Dimères (ng/mL)</i>	215 (144;320)
Lymphocytes B	
<i>BAFF BLYSS (pg/mL)</i>	951 (749;1214)
Monocytes/macrophages	
<i>sCD163 (ng/mL)</i>	451 (370;547)
<i>sCD14 (ng/mL)</i>	59 (40;112)
Neutrophiles	
<i>MPO (ng/mL)</i>	31 (17;67)
Activation plaquettaire	
<i>sCD40L (pg/mL)</i>	601 (306;1198)
Cytokines pro-inflammatoires	
<i>CRP (ng/mL)</i>	1753 (673;4857)
<i>IL18 (pg/mL)</i>	116 (61;177)
<i>IP10 (pg/mL)</i>	230 (148;367)
<i>IL6 (pg/mL)</i>	13 (9;20)
<i>TNFR1 (pg/mL)</i>	208 (142;288)
<i>CD54 (ng/mL)</i>	39 (27;54)

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 675 patients. ^aTests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. TN: T naïve; TEMRA: terminally differentiated T cellules; BAFF: B-cell activating factor; MPO: Myeloperoxidase; CRP: C-reactive protein; sCD40L: sCD40 ligand, IL: Interleukin; IP10: Interferon gamma-induced protein 10; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor 1

Combinaison des marqueurs

Corrélations entre les biomarqueurs

Lorsque l'on s'intéresse aux corrélations existant entre l'ensemble des marqueurs immunologiques cellulaires et solubles, il existe de très fortes corrélations entre les marqueurs cellulaires. La corrélation entre les CD4+ DR avec les CD4+ CD57+ CD28- et les CD8+ DR était positive avec des coefficients de corrélation de Spearman >0.5 . La corrélation entre les CD4+ DR et les CD4+ ou CD8+ TN étaient significativement négatives. Les CD4+ DR étaient également corrélés de manière positive avec tous les autres marqueurs cellulaires mais les coefficients de corrélation étaient inférieurs à 0.5. En revanche, les corrélations étaient très faibles et/ou non significatives entre les marqueurs solubles de l'inflammation entre eux ainsi qu'entre les marqueurs cellulaires et les marqueurs solubles (Figure 5).

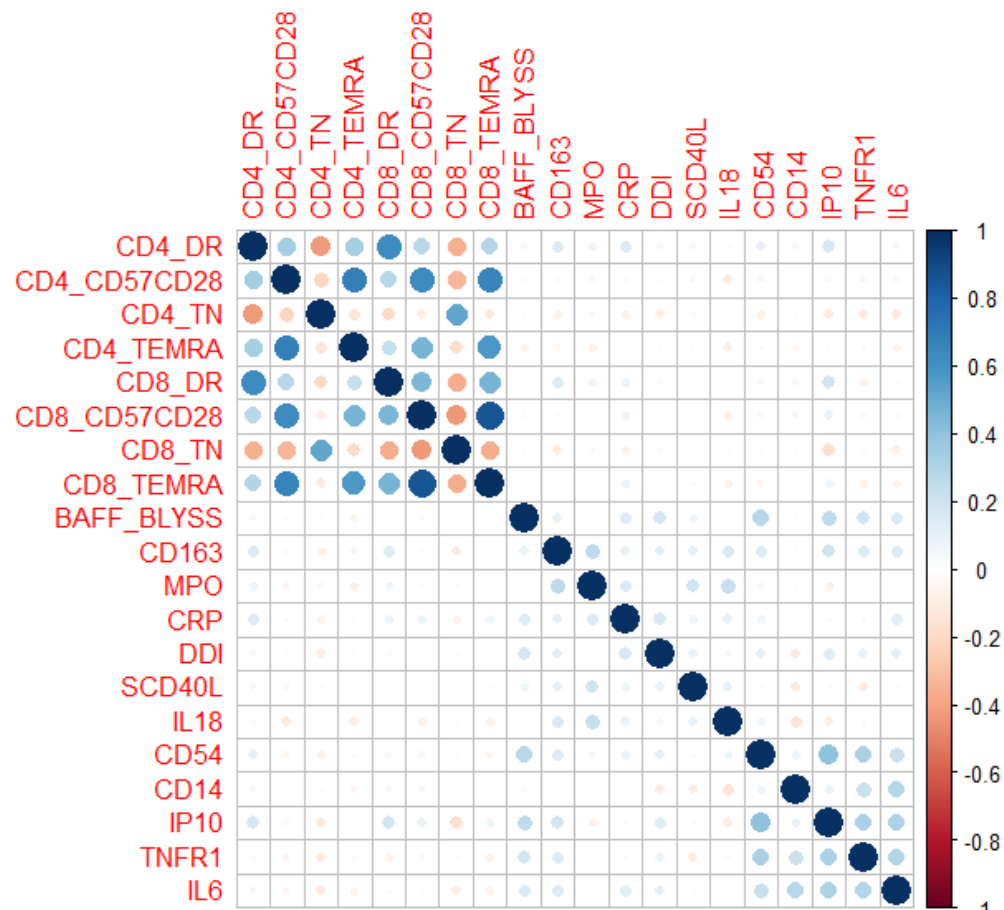


Figure 5. Corrélations entre les marqueurs immunologiques cellulaires et solubles (N=828)

Légende: * Les corrélations entre chaque marqueurs sont représentées par un cercle. Plus le cercle est large, plus la corrélation entre les deux marqueurs est forte. Les cercles bleus correspondent à des corrélations positives alors que les cercles rouges correspondent à des corrélations négatives. Plus un cercle est foncé, plus la valeur du coefficient de corrélation est proche de 1 (bleu) ou de -1 (rouge).

Combinaison des marqueurs

4.2.2. Combinaison des marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence

4.2.2.1. Résultats de l'ACP

L'ACP nous a permis de ne retenir que les deux premières composantes principales résumant 36% de l'inertie totale (*Figure 6*). En effet, la 1^{ère} CP contenait 21% de la variabilité totale des biomarqueurs et séparait les cellules T naïves (CD45RA+CD27+) des i) cellules T activées (HLA-DR+ sur CD4+ et CD8+ groupés ensemble) et des ii) cellules sénescents T (CD4+ et CD8+ CD57+CD28-, et CD4+ et CD8+ CD27-CD45RA+) et des cellules T terminales différenciées regroupées ; la 2^{ème} CP contenait 15% de la variabilité totale des biomarqueurs et regroupe tous les marqueurs solubles ensemble (BAFF/BLYSS, sCD163, sCD14, IP-10/CXCL10, IL6, TNFR1, MPO, CRP, D-Dimères, sCD40L, CD54 (ICAM), IL-18, IL-1b) (*Annexe C, Tableau 3*). Ces deux nouvelles variables représentent des scores pondérés indépendants (*Figure 6*) : la 1^{ère} CP représente le « score CIADIS cellulaire pondéré » continu et la 2^{ème} CP représente le « score CIADIS soluble pondéré » continu. Le poids des marqueurs cellulaires étaient plus importants dans la composante 1 que ceux des marqueurs solubles et inversement pour la composante 2. Chaque score CIADIS pondéré est donc une combinaison linéaire du rang des marqueurs cellulaires et solubles multiplié par le vecteur propre (représentant le poids pour chaque biomarqueur) de la 1^{ère} CP (score CIADIS cellulaire pondéré) et de la 2^{ème} CP (score CIADIS soluble pondéré). TNFR1 et CD8+DR sont les biomarqueurs contribuant le plus au score CIADIS soluble pondéré et au score CIADIS cellulaire pondéré respectivement (*Annexe E, Tableau 4*). Un score CIADIS cellulaire pondéré ayant une valeur positive représente un phénotype immunitaire avec un niveau plus élevé des marqueurs d'activation des cellules T, d'expression des cellules terminales différenciées et des cellules sénescents alors qu'un score CIADIS soluble pondéré positif représente un phénotype immunologique avec des niveaux plus élevés d'inflammation. La médiane du score CIADIS cellulaire était de -0.1 (Q1Q3 -1.5;1.5) et la médiane du score CIADIS soluble était de -0.1 (Q1Q3 -1.2;1.1).

Les comorbidités ont été projetées dans un plan défini par les 2 premières composantes principales (*Figure 7*). Les patients présentant des comorbidités liées à l'âge (MRC, maladies cardio-vasculaires, diabète, cancer, troubles dégénératifs du SNC, HTA et dyslipidémies) se situent plutôt dans la partie supérieure droite présentant plutôt un phénotype immunitaire avec une activation T élevée, une expression des cellules différenciées élevée et une sénescence importante, ainsi que des niveaux d'inflammation plus élevés.

Combinaison des marqueurs

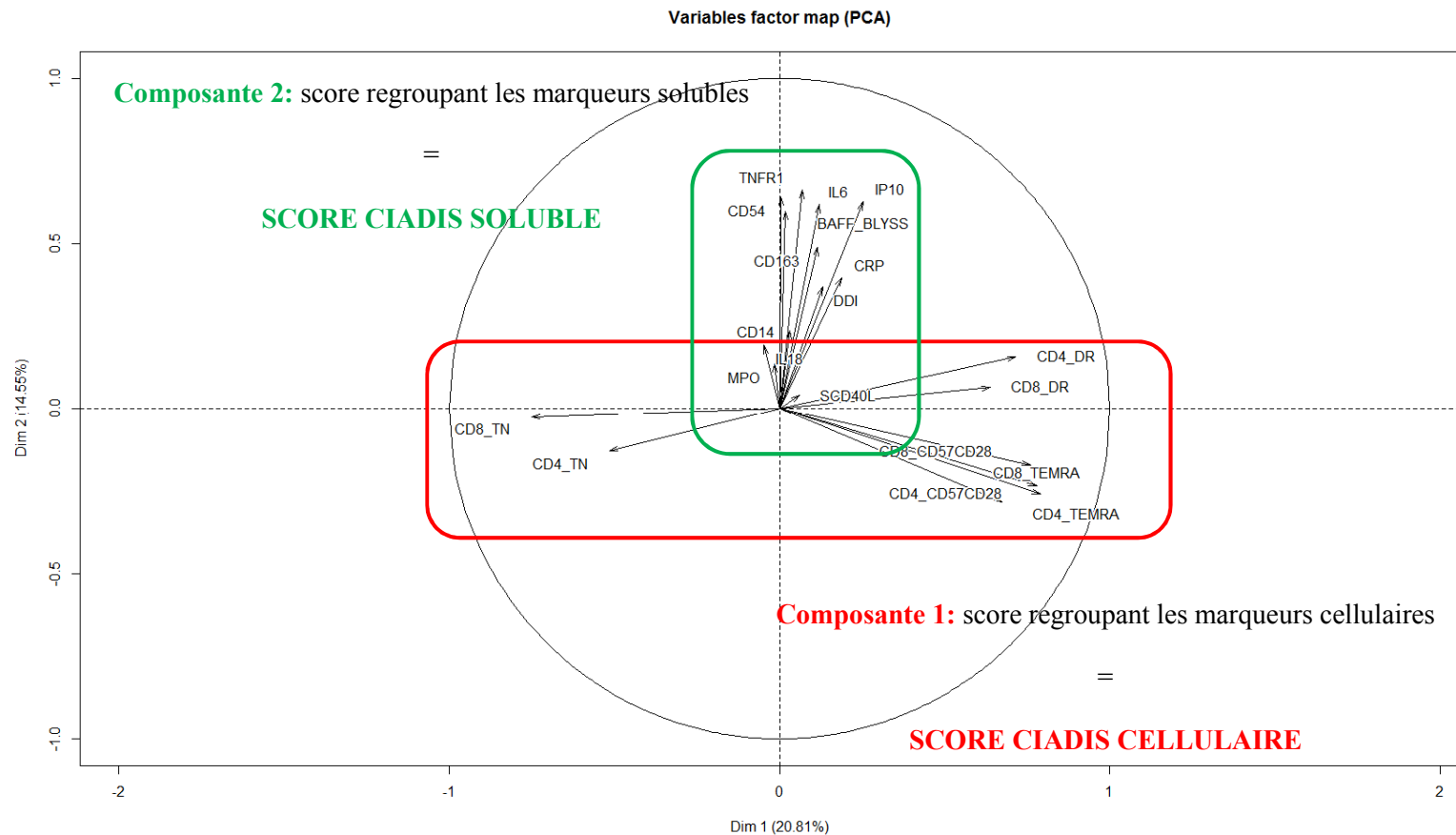


Figure 6. Marqueurs immunologiques cellulaires et solubles projetés sur les 2 premières composantes principales de l'ACP (N=828)

Légende : TN: T naïf; TEMRA: cellules T différenciées; BAFF: facteur d'activation des lymphocytes B; MPO: Myeloperoxidase; CRP: Protéine C-reactive; sCD40L : Ligand CD40 soluble, IL: Interleukine; IP10: Interferon gamma-induced protein 10; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor1. L'ACP permet de réduire les dimensions des variables liées entre elles en transformant les variables originales en des groupes de nouvelles variables, appelées les composantes principales qui représentent la variabilité maximale des variables initiales. Cela permet de mieux comprendre les corrélations existant entre les marqueurs cellulaires et solubles. Les données ont été projetées sur un plan en 2 dimensions construit par les 2 premières composantes principales qui expliquent 32.5% de la variabilité des données. Dim 1: Composante principale 1. Dim 2: Composante principale 2.

Combinaison des marqueurs

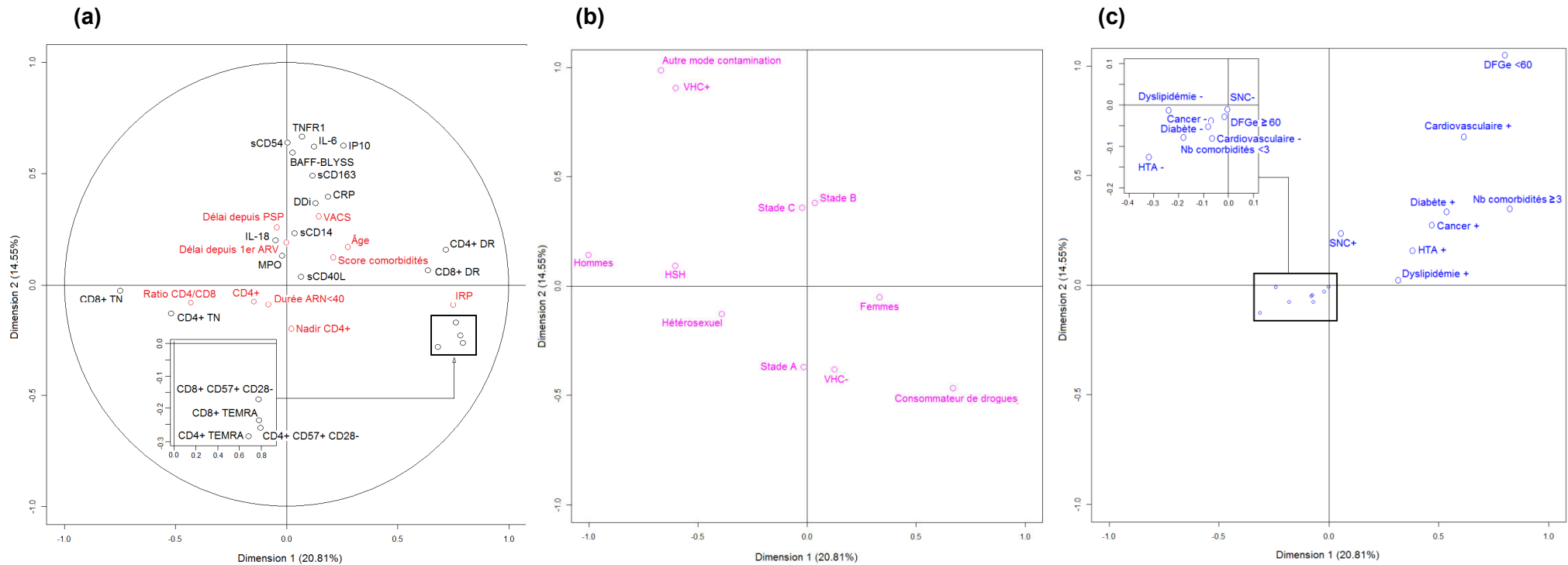


Figure 7. (a) Projection des marqueurs d'activation, de sénescence et d'inflammation (en noir), et des variables quantitatives liées au VIH (en rouge) sur les 2 premières composantes principales. (b) Projection des variables qualitatives liées et non liées au VIH, et (c) des comorbidités non liées au VIH sur les 2 premières composantes principales déterminées par les marqueurs immunologiques.

Légende : TN: T naïf; TEMRA: cellules T différenciées; BAFF: facteur d'activation des lymphocytes B; MPO: Myeloperoxidase; CRP: Protéine C-reative; sCD40L : Ligand CD40 soluble, IL: Interleukine; IP10: Interferon gamma-induced protein 10; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor1. Les données ont été projetées sur un plan en 2 dimensions construit par les 2 premières composantes principales qui expliquent 32.5% de la variabilité des données. Dim 1: Composante principale 1. Dim 2: Composante principale 2.

Combinaison des marqueurs

4.2.2.2. Caractéristiques des patients en fonction des scores CIADIS pondérés

Afin de décrire les profils des patients en fonction de leurs niveaux d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence, nous avons choisi de comparer les caractéristiques des patients en fonction de leurs scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés (*Tableau 6*). Pour faciliter l'interprétation des résultats, chacun des scores CIADIS a été catégorisé par son intervalle interquartile : score faible ($\leq Q1$), score moyen ($Q1-Q3$) et score élevé ($>Q3$).

Les patients présentant un score cellulaire élevé étaient plus fréquemment des hommes, plus âgés et avec un nombre de lymphocytes T CD4+ plus faible ($p<0.01$) que les patients présentant un score cellulaire faible ou moyen. Concernant les comorbidités liées à l'âge, toutes excepté la maladie rénale chronique et les troubles dégénératifs du SNC ($p=0.31$ et $p=0.52$) étaient plus fréquentes chez ces patients. Le score VACS et le score IRP ($p<0.01$) étaient également plus élevés chez les patients présentant un score cellulaire élevé par rapport aux patients avec un score cellulaire faible ou moyen. Quant au ratio CD4/CD8, il était plus faible chez les patients avec un score cellulaire élevé que pour les deux autres catégories de score ($p<0.01$). En revanche, aucune différence n'a été trouvée concernant le délai depuis la 1^{ère} sérologie VIH+, les stades cliniques de l'infection, les traitements ARV et leur durée, le délai d'indélectabilité de la charge virale, le nadir des CD4+ ou encore l'infection par le VHB en fonction des catégories du score cellulaire.

Les patients présentant un score soluble élevé étaient également plus âgés, présentaient des durées d'infection depuis la 1^{ère} sérologie VIH+ et sous traitement ARV plus long, étaient plus fréquemment au stade C de l'infection et avaient un nadir CD4+ plus bas ($p<0.01$) que les patients avec un score soluble faible ou moyen. Ces patients étaient également plus fréquemment atteints par la MRC, les troubles cardiovasculaires ($p<0.01$) et l'HTA ($p=0.03$) que les patients ayant un score soluble faible ou moyen. Les scores VACS et IRP étaient également plus élevés chez ces patients ($p<0.01$). Aucune différence n'a été trouvée en fonction des catégories du score soluble concernant le ratio CD4/CD8, le sexe, le nombre de lymphocytes T CD4+, la fréquence des cancers, les dyslipidémies, le diabète et les troubles dégénératifs du SNC.

Concernant l'infection par le VHC, elle était moins fréquente chez les patients avec un score cellulaire élevé comparé aux patients ayant un score cellulaire faible ou moyen alors qu'elle était plus fréquente chez les patients ayant un score soluble élevé comparé aux scores soluble faible et moyen. Aucune différence n'a été trouvée entre les différentes catégories

Combinaison des marqueurs

des scores CIADIS, quel que soit le score, pour la présence de l'infection par le VHB et pour la durée d'indélectabilité de la charge virale.

Combinaison des marqueurs

Tableau 6. Caractéristiques des 828 patients inclus dans la sous-étude CIADIS en fonction des scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés à l'inclusion.

Caractéristiques	Total (N=828)	Score CIADIS cellulaire			P ^b	Score CIADIS soluble			P ^b
		Faible (N=207)	Moyen (N=409)	Elevé (N=212)		Faible (N=206)	Moyen (N=415)	Elevé (N=207)	
Hommes, n (%)	622 (75)	121 (59)	313 (77)	188 (89)	<0.01	162 (79)	308 (74)	152 (73)	0.40
Âge (années)*	51 (45; 57)	48 (43; 53)	51 (45; 57)	54 (48; 63)	<0.01	47 (41; 56)	51 (45; 59)	51 (48; 56)	<0.01
Mode de contamination, n (%)					<0.01				<0.01
<i>HSH</i>	359 (43)	50 (24)	181 (44)	128 (60)		113 (55)	190 (46)	56 (27)	
<i>Hétérosexuel</i>	281 (34)	91 (44)	133 (33)	57 (27)		76 (37)	150 (36)	55 (27)	
<i>Consommation de drogues</i>	115 (14)	42 (20)	57 (14)	16 (8)		1 (1)	34 (8)	80 (39)	
<i>Autres</i>	73 (9)	24 (12)	38 (9)	11 (5)		16 (7)	41 (10)	16 (8)	
Délai depuis la 1ère sérologie VIH+ (années)*	16 (10; 22)	18 (11; 23)	16 (11; 22)	17 (11; 21)	0.18	13 (9; 19)	17 (10; 22)	20 (15; 24)	<0.01
Stades CDC, n (%)					0.84				<0.01
<i>A</i>	417 (50)	104 (50)	208 (51)	105 (50)		135 (66)	210 (51)	72 (35)	
<i>B</i>	224 (27)	60 (29)	104 (25)	60 (28)		38 (18)	110 (26)	76 (37)	
<i>C</i>	187 (23)	43 (21)	97 (24)	47 (22)		33 (16)	95 (23)	59 (29)	
Patients sous ARV, n (%)					0.17				<0.01
<i>2INTI+ 1IP/r</i>	342 (42)	101 (49)	162 (40)	79 (38)		80 (39)	164 (40)	98 (48)	
<i>2INTI+ 1INNTI</i>	256 (31)	64 (31)	126 (31)	66 (31)		81 (40)	132 (32)	43 (21)	
<i>Autres</i>	225 (27)	42 (20)	121 (29)	67 (31)		45 (21)	119 (28)	66 (31)	
Délai depuis la 1ère mise sous ARV (années)*	13 (8;16)	13 (8 ; 17)	14 (8 ; 16)	13 (9 ; 16)	0.99	12 (7 ; 15)	13 (8 ; 16)	15 (12 ; 17)	<0.01
Délai depuis indétectabilité de la charge virale (années)*	5 (2 ; 9)	6 (3 ; 9)	5 (3 ; 9)	5 (2 ; 8)	0.14	6 (3 ; 9)	6 (3 ; 9)	5 (2 ; 8)	0.07
Nadir des CD4+ (cellules/mm3)*	203 (103 ; 303)	211 (87 ; 298)	203 (97 ; 309)	208 (125 ; 294)	0.87	246 (137 ; 329)	210 (105 ; 309)	161 (80 ; 252)	<0.01
Délai depuis le nadir des CD4+ (années)*	8 (5 ; 15)	8 (5 ; 15)	9 (5 ; 15)	8 (4 ; 15)	0.70	8 (5 ; 14)	8 (5 ; 14)	11 (5 ; 16)	0.03

Combinaison des marqueurs

Tableau 6. (Suite et fin)

Caractéristiques	Total (N=828)	Score CIADIS cellulaire			P ^b	Score CIADIS soluble			P ^b
		Faible (N=207)	Moyen (N=409)	Elevé (N=212)		Faible (N=206)	Moyen (N=415)	Elevé (N=207)	
Nombre de CD4+ (cellules/mm3)*	579 (431; 760)	657 (511 ; 815)	554 (423 ; 745)	537 (393 ; 687)	<0.01	592 (475 ; 772)	578 (429 ; 740)	559 (389 ; 780)	0.24
CMV, n(%)	599 (89)	121 (76)	312 (91)	166 (97)	<0.01	161 (94)	307 (92)	131 (78)	<0.01
Infection par le VHC, n(%)	187 (23)	65 (32)	83 (21)	39 (19)	<0.01	12 (6)	71 (18)	104 (51)	<0.01
Infection par le VHB, n(%)	58 (7)	13 (7)	26 (7)	19 (9)	0.43	9 (5)	31 (8)	18 (9)	0.20
Maladie rénale chronique, n(%)	29 (4)	4 (2)	15 (4)	10 (5)	0.31	3 (1)	11 (3)	15 (7)	<0.01
Diabète n(%)	109 (13)	21 (10)	48 (12)	40 (19)	0.01	19 (9)	59 (14)	31 (15)	0.15
Dyslipidémies, n(%)	354 (43)	75 (36)	173 (42)	106 (50)	0.02	80 (39)	187 (45)	187 (42)	0.32
Maladies cardio- vasculaires, n(%)	85 (10)	11 (5)	43 (11)	31 (15)	<0.01	11 (5)	39 (9)	35 (17)	<0.01
Hypertension (TAS>140 ou TAD>90), n(%)	374 (45)	67 (32)	187 (46)	120 (57)	<0.01	78 (38)	191 (46)	105 (51)	0.03
Troubles dégénératifs du SNC, n(%)	25 (3)	7 (3)	10 (2)	8 (4)	0.62	4 (2)	14 (3)	7 (3)	0.58
Cancer SIDA et non-SIDA, n(%)	117 (14)	18 (9)	59 (14)	40 (19)	0.01	25 (12)	57 (14)	35 (17)	0.36
Au moins 3 comorbidités à l'inclusion, n(%)	150 (6)	21 (10)	68 (17)	61 (29)	<0.01	23 (11)	80 (19)	47 (23)	<0.01
Score VACS*	18 (10 ; 28)	15 (6 ; 23)	18 (10 ; 28)	18 (12 ; 33)	<0.01	12 (6 ; 22)	18 (10 ; 28)	23 (12 ; 33)	<0.01
Score IRP*	2 (1 ; 4)	1 (1 ; 2)	2 (2 ; 3)	5 (4 ; 6)	<0.01	3 (2 ; 5)	2 (1 ; 4)	2 (1 ; 4)	0.04
Ratio CD4 ⁺ /CD8 ⁺ *	0.9 (0.6 ; 1.2)	1.1 (0.9 ; 1.5)	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.6 (0.4 ; 0.9)	<0.01	0.9 (0.7 ; 1.2)	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.8 (0.5 ; 1.2)	0.19

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 675 patients. ^aTests de Kruskal-Wallis ou ANOVA pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux pour les variables qualitatives. HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. CDC: Centre de contrôle des maladies, ARV: Antirétroviraux, CMV: cytomegalovirus, INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP/r: Inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir, INNTI: Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, SNC: système nerveux central.

Combinaison des marqueurs

Cette analyse exploratoire nous a permis de mieux comprendre les interactions existant entre les marqueurs immunologiques et de mieux appréhender la structure de ces données. L'identification des 2 scores CIADIS pondérés indépendants, l'un défini par les marqueurs cellulaires et l'autre défini par les marqueurs solubles, nous permet de prendre en compte séparément une combinaison des marqueurs cellulaires et une combinaison des marqueurs solubles dans la suite des analyses.

Comme l'analyse comparative l'a montré, ces deux scores CIADIS pondérés nous ont permis d'identifier différents profils de patients définis par leur niveau des marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence. En effet, les patients avec un score CIADIS cellulaire et surtout un score CIADIS soluble pondérés plus élevés étaient plus âgés mais surtout présentaient une proportion plus importante de la plupart des comorbidités non liées au VIH par rapport aux patients avec des scores CIADIS pondérés plus faible.

Il nous a semblé intéressant d'approfondir l'étude des liens entre ces nouveaux scores CIADIS représentant les profils immunitaires et les comorbidités non liées au VIH chez les patients sous traitement ARV efficace.

5. Associations transversales entre les marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence, et les comorbidités non liées au VIH

5.1. Méthodes

5.1.1. Critères de jugement principaux

Pour cette analyse, les critères de jugement principaux étaient :

- La présence de la multimorbidité à l'inclusion définie par la présence d'au moins 3 comorbidités non liées au VIH parmi les suivantes : DFGe <60 ml/min, diabète, dyslipidémie, évènements cardio-vasculaires, hypertension, troubles dégénératifs du SNC, et cancers (définies dans le chapitre 3.5).
- La présence de la maladie rénale chronique définie par 2 mesures consécutives du DFGe < 60 mL/min/1.73m² séparées de 3 à 6 mois (365).
- La présence des autres comorbidités non liées au VIH, listées dans le paragraphe 3.5, prises en compte séparément.

5.1.2. Stratégie d'analyse

Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour évaluer l'association entre les deux scores CIADIS pondérés et les critères de jugement définis précédemment.

5.1.2.1. Analyses univariables

Les variables suivantes ont été testées dans les analyses univariables comme facteurs de confusion potentiels :

Pour la présence de la multimorbidité et des comorbidités prises en compte séparément : âge, sexe, mode de contamination du VIH, niveau des T CD4+ dans une fenêtre de 1 an avant l'inclusion, le nadir des T CD4+ et les stades de l'infection définis par le CDC. L'âge et le sexe ont été considérés comme facteurs de confusion *a priori* et ont été forcés dans les modèles.

Analyses transversales

Pour la présence de la MRC : âge, sexe, mode de contamination du VIH, niveau des T CD4+ dans une fenêtre de 1 an avant l'inclusion, nadir des T CD4+, stades de l'infection définis par le CDC, traitements néphrotoxiques, antécédents d'utilisation du TDF (jamais utilisé, utilisation en cours au moment de l'inclusion et utilisation antérieure dans les 12 mois avant l'inclusion) et le nombre total de comorbidités non liées au VIH (en plus de la MRC) qui a été calculé par patient, parmi toutes celles définies dans le paragraphe 3.5. Cette variable a été utilisée sous forme catégorielle ≥ 2 vs < 2 comorbidités non liées au VIH à l'inclusion. L'âge, le sexe, l'historique de TDF et le nombre de comorbidités non liées au VIH ont été considérés comme facteurs de confusion *a priori* et ont été forcés dans les modèles.

Les variables d'ajustement ont été sélectionnées grâce à une procédure de sélection pas-à-pas descendante permettant de ne garder, dans un premier temps, que les variables avec une p-value < 0.25 . De plus, tous les biomarqueurs immunitaires ont été testés séparément dans les analyses univariées et seuls les marqueurs avec une p-value < 0.05 ont été sélectionnés pour les analyses multivariées afin de remplacer les scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés.

5.1.2.2. Analyses multivariées

Dans un premier temps, nous avons réalisé des modèles multivariées pour chaque critère de jugement en intégrant à la fois le score CIADIS cellulaire pondéré et le score CIADIS soluble pondéré.

Ensuite, les scores CIADIS pondérés ont été remplacés, dans d'autres modèles multivariées, par les biomarqueurs pris en compte individuellement, soit par ceux identifiés par une association significative avec leur critère de jugement dans les analyses univariées, soit par ceux qui présentaient la contribution la plus élevée à chaque score (comme nous l'avons vu dans le chapitre 4.2.2.1) ou encore par les marqueurs qui pourraient éventuellement représenter une cible thérapeutique. Les marqueurs cellulaires identifiés ont remplacé le score CIADIS cellulaire pondéré et les marqueurs solubles ont remplacé le score CIADIS soluble dans les modèles multivariées.

Par exemple, pour la présence de la multimorbidité à l'inclusion, ce sont les marqueurs TNFRI et CD8+ DR qui ont été identifiés. Les modèles multivariées suivants, tous ajustés sur les facteurs de confusion identifiés dans les analyses univariées, ont été réalisés :

- modèle 1 : score CIADIS cellulaire pondéré et score CIADIS soluble pondéré,

Analyses transversales

- modèle 2: score CIADIS cellulaire pondéré et TNFR1,
- modèle 3: CD8+DR+ et score CIADIS soluble pondéré,
- modèle 4: CD8+DR+ et TNFR1,

Pour les modèles de la présence de la MRC, les scores CIADIS pondérés étaient remplacés par le TNFR1 et l'IL-6.

Pour les autres comorbidités non liées au VIH, les scores CIADIS étaient remplacés par :

- o le TNFR1 pour le diabète, les troubles dégénératifs du SNC et l'HTA,
- o l'IL-6 pour les cancers,
- o le TNFR1, les lymphocytes T CD4+DR et T CD4+CD57+CD28- pour les maladies cardiovasculaires,
- o et le TNFR1, les lymphocytes T CD4+DR et T CD4+TN pour les dyslipidémies biologiques.

Enfin, afin de nous comparer aux scores et variables déjà utilisées dans la littérature lorsque les comorbidités non liées au VIH ou la mortalité sont étudiées, pour chaque critère de jugement, nous avons réalisé 3 modèles de régression logistique multivariés supplémentaires, pour évaluer l'association entre ces critères de jugement et les scores VACS, IRP et le ratio CD4/CD8 qui remplaçaient tour à tour les scores CIADIS pondérés dans les modèles ajustés.

5.1.2.3. Evaluation de la qualité des modèles : adéquation et discrimination

Afin d'évaluer l'apport des scores CIADIS pondérés ou des marqueurs immunologiques pris en compte séparément par rapport aux scores connus de la littérature (VACS, IRP, ou ratio CD4/CD8) sur tous les critères de jugement précédemment définis, nous avons :

- vérifier l'adéquation des modèles, c'est-à-dire leur vraisemblance par rapport aux données observées en calculant le critère d'Akaike (AIC). Plus la valeur de l'AIC est faible, meilleur est le modèle.
- vérifier la capacité discriminante de chaque modèle, c'est-à-dire savoir si celui-ci sépare bien les sujets qui ont fait l'événement de ceux qui ne l'ont pas fait. La discrimination des modèles a été évaluée par les courbes ROC. Ces courbes mesurent la probabilité qu'un sujet tiré au sort parmi ceux ayant connu l'événement ait un risque prédit par le modèle plus élevé qu'un sujet tiré au sort parmi ceux n'ayant pas connu l'événement. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de

Analyses transversales

1, meilleure est la discrimination. Une AUC égale à 0.5 traduit l'absence de discrimination.

Les comparaisons des AIC et des AUC ont été réalisées entre les modèles finaux avec et sans les différents scores et variables considérés (scores CIADIS pondérés, biomarqueurs immunologiques, scores VACS et IRP, ratio CD4/CD8).

5.1.2.4. Analyses de sensibilité

Pour la présence de la multimorbidité

Comme cela a été vu dans l'introduction, le fait que les dyslipidémies et l'hypertension soient définies comme des comorbidités à part entière est discutable. En effet, ces deux conditions pourraient plutôt être apparentées à des facteurs de risque d'autres comorbidités (comme les maladies cardiovasculaires). De plus, nous avons choisi de définir les troubles dégénératifs du SNC dans la cohorte Aquitaine en utilisant seulement les codes CIM-10 sans prendre en compte d'éventuels marqueurs biologiques ou d'imagerie. C'est pourquoi, nous avons également choisi de répéter les analyses statistiques précédentes mais en excluant ces trois comorbidités non liées au VIH de la définition de la multimorbidité définie par la présence d'au moins 2 comorbidités parmi DFGe <60 ml/min, diabète, événements cardio-vasculaires et cancers (définies dans le chapitre 3.5).

Pour la présence de la MRC, plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées :

- i) la variable d'ajustement « nombre de comorbidités non liées au VIH à l'inclusion » a été remplacée dans le modèle multivariable, par chacune des comorbidités séparément listées précédemment.
- ii) Le DFGe a également été calculé par l'équation de la « Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration » (CKD-EPI) et toutes les analyses précédemment citées ont été répétées en utilisant cette nouvelle définition.
- iii) Une description des caractéristiques des patients à l'inclusion présentant une maladie rénale précoce, définie par un DFGe <90 ml/min/1.73m² combiné avec un ratio urine protéine-crétinine (uPCR) >30 mg/mmol, a été réalisée au moyen de tests de Student ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives, et de tests de Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

5.2. Résultats

5.2.1. Association avec la présence de multimorbidité

5.2.1.1. Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la multimorbidité

Les caractéristiques des patients inclus dans cette analyse, décrites en fonction de la présence de multimorbidité, se trouvent dans le *tableau 7*. Les patients présentant une multimorbidité étaient plus âgés, plus fréquemment des hommes, présentaient plus souvent un stade C de l'infection, étaient sous traitement antirétroviral depuis plus longtemps, avaient moins fréquemment initié un traitement ARV après 2010, le délai depuis le nadir des lymphocytes T CD4+ étaient également significativement plus long comparés aux patients présentant moins de 3 comorbidités non liées au VIH à l'inclusion ($P < 0.01$). Les patients avec une multimorbidité présentaient également plus fréquemment un diabète, des maladies cardiovasculaires, une dyslipidémie, un cancer et des troubles dégénératifs du SNC ($P < 0.01$). Aucune différence n'a été trouvée concernant le nombre de lymphocyte T CD4+, les co-infections par le VHC ou le VHB, et la présence d'une sérologie positive au CMV entre les patients présentant < 3 ou ≥ 3 comorbidités.

Analyses transversales

Tableau 7. Caractéristiques des 828 patients inclus dans la sous-étude CIADIS en fonction du nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion.

Caractéristiques	Total (N=828)	<3 comorbidités (N=678)	≥3 comorbidités (= multimorbidité) (N=150)	p ^b
Sexe, n (%)				<0.01
<i>Hommes</i>	622 (75)	488 (72)	134 (89)	
<i>Femmes</i>	206 (25)	190 (28)	16 (11)	
Âge (années)*	51 (45; 57)	50 (44; 55)	57 (52; 65)	<0.01
Mode de contamination, n (%)				0.33
<i>HSH</i>	359 (43)	286 (42)	73 (49)	
<i>Hétérosexuel</i>	281 (34)	233 (34)	48 (32)	
<i>Consommation de drogues</i>	115 (14)	100 (15)	15 (10)	
<i>Autres</i>	73 (9)	59 (9)	14 (9)	
Délai depuis la 1ère sérologie VIH+ (années)*	16 (10; 22)	18 (14; 22)	17 (11; 22)	<0.01
Stades CDC, n (%)				<0.01
<i>A</i>	417 (50)	369 (55)	48 (32)	
<i>B</i>	224 (27)	178 (26)	46 (31)	
<i>C</i>	187 (23)	131 (19)	56 (37)	
Patients sous ARV, n (%)				0.07
<i>2INTI+ 1IP/r</i>	342 (42)	290 (43)	52 (35)	
<i>2INTI+ 1INNTI</i>	256 (31)	214 (32)	42 (28)	
<i>Autres</i>	225 (27)	169 (25)	56 (37)	
Délai depuis la 1ère mise sous ARV (années)*	13 (8;16)	13 (8 ; 16)	15 (12 ; 17)	<0.01
Date d'initiation du traitement avant 2010, n(%)				
< 2010		627 (93)	148 (99)	
≥ 2010		46 (7)	2 (1)	
Délai depuis indétectabilité de la charge virale (années)*	5 (2 ; 9)	5 (2 ; 9)	6 (3 ; 10)	0.04

Tableau 7. (Suite)

Caractéristiques	Total (N=828)	<3 comorbidités (N=678)	≥3 comorbidités (= multimorbidité) (N=150)	p ^b
CMV, n(%)	599 (89)	491 (89)	108 (88)	0.72
Infection par le VHC, n(%)	187 (23)	159 (24)	28 (19)	0.19
Infection par le VHB, n(%)	58 (7)	46 (7)	12 (8)	0.63
Comorbidités non liées au VIH, n (%)				
<i>Diabète n(%)</i>	109 (13)	25 (4)	84 (56)	<0.01
<i>Dyslipidémies, n(%)</i>	354 (43)	216 (32)	138 (92)	<0.01
<i>Maladies cardio-vasculaires, n(%)</i>	85 (10)	19 (3)	66 (44)	<0.01
<i>Hypertension, n(%)</i>	374 (45)	233 (34)	141 (94)	<0.01
<i>Troubles dégénératifs du SNC, n(%)</i>	25 (3)	15 (2)	10 (7)	<0.01
<i>Cancer SIDA et non-SIDA, n(%)</i>	117 (14)	63 (9)	54 (36)	<0.01
Nombre de CD4+ (cellules/mm3)*	579 (431; 760)	580 (438 ; 751)	539 (403 ; 780)	0.91
Nadir des CD4+ (cellules/mm3)*	203 (103 ; 303)	210 (111 ; 304)	185 (83 ; 277)	0.06
Délai depuis le nadir des CD4+ (années)*	8 (5 ; 15)	8 (5 ; 14)	12 (6 ; 16)	<0.01
Score CIADIS cellulaire	-0.1 (-1.5;1.6)	-0.4 (-1.7;1.3)	0.9 (-0.5;2.5)	<0.01
Score CIADIS soluble	-0.1 (-1.2;1.2)	-0.2 (-1.3;1.1)	0.3 (-0.7;1.4)	<0.01
VACS	18 (10 ; 28)	16 (6 ; 27)	23 (12 ; 37)	<0.01
IRP	2 (1 ; 4)	2 (1 ; 4)	3 (2 ; 5)	<0.01
Ratio CD4+/CD8+ *	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.7 (0.5 ; 1.1)	0.12
Lymphocytes T CD4+*				
<i>CD4+ DR+ (%)</i>	14 (10;19)	13 (10 ; 18)	15 (11;21)	<0.01
<i>CD4+CD57+CD28- (%)</i>	3 (1;7)	2 (0 ; 7)	4 (1;10)	<0.01
<i>CD4+TN (%)</i>	40 (28;51)	41 (30 ; 52)	33 (22;47)	<0.01
<i>CD4+TEMRA (%)</i>	1 (0;4)	1 (0 ; 3)	2 (1;5)	<0.01

Tableau 7. (Suite et fin)

Caractéristiques	Total (N=828)	<3 comorbidités (N=678)	≥3 comorbidités (= multimorbidité) (N=150)	P ^b
Lymphocytes T CD8*				
<i>CD8+ DR+</i> (%)	35 (26;47)	34 (25 ; 46)	39 (30;51)	<0.01
<i>CD8+CD57+CD28-</i> (%)	27 (17;36)	26 (17 ; 35)	28 (20;37)	0.02
<i>CD8+TN</i> (%)	38 (29;48)	40 (30 ; 50)	33 (24;41)	<0.01
<i>CD8+TEMRA</i> (%)	26 (16;36)	25 (15 ; 35)	30 (18;39)	<0.01
Coagulation				
<i>D-Dimères</i> (ng/mL)	215 (144;320)	210 (142;307)	256 (160;379)	<0.01
Lymphocytes B				
<i>BAFF BLYSS</i> (pg/mL)	951 (749;1214)	944 (739;1202)	975 (779;1256)	0.15
Monocytes/macrophages				
<i>sCD163</i> (ng/mL)	451 (370;547)	446 (367;534)	483 (393;608)	<0.01
<i>sCD14</i> (ng/mL)	59 (40;112)	58 (39;109)	64 (48;133)	0.04
Neutrophiles				
<i>MPO</i> (ng/mL)	31 (17;67)	31 (18;68)	31 (16;55)	0.52
Activation plaquettaire				
<i>sCD40L</i> (pg/mL)	601 (306;1198)	632 (320;1218)	486 (292;966)	<0.01
Cytokines pro-inflammatoires				
<i>CRP</i> (ng/mL)	1753 (673;4857)	1598 (641;4587)	2218 (922;5491)	0.02
<i>IL18</i> (pg/mL)	116 (61;177)	117 (58;175)	113 (70;193)	0.28
<i>IP10</i> (pg/mL)	230 (148;367)	227 (148;362)	249 (151;373)	0.65
<i>IL6</i> (pg/mL)	13 (9;20)	13 (8;19)	13 (9;21)	0.22
<i>TNFR1</i> (pg/mL)	208 (142;288)	204 (138;273)	249 (166 ; 350)	<0.01
<i>CD54</i> (ng/mL)	39 (27;54)	38 (27;54)	39 (27;55)	0.73

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 675 patients. ^aTests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. CDC: Centre de contrôle des maladies, ARV: Antirétroviraux, CMV: cytomegalovirus, INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP/r: Inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir, INNTI: Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, SNC: système nerveux central.

5.2.1.2. Association entre les scores CIADIS pondérés et la multimorbidité

Dans l'analyse univariable, des scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés plus élevés étaient significativement associés à la présence de la multimorbidité à l'inclusion. Pris en compte individuellement, chaque marqueur cellulaire était associé à la multimorbidité ($p < 0.05$), alors que parmi les marqueurs solubles, seuls TNFR1 et sCD163 lui étaient significativement associés (*Annexe F, tableau 1*).

Après ajustement sur l'âge, le sexe, les stades CDC et la durée cumulée passée sous ARV, le score pondéré CIADIS cellulaire restait significativement associé à la présence de la multi-morbidité indépendamment du score pondéré CIADIS soluble (OR=1.3; IC 95% 1.0-1.6; $P < 0.02$) contrairement au score CIADIS soluble qui n'était pas associé à la multi-morbidité à l'inclusion (OR=1.1; IC 95% 0.9-1.3; $P = 0.33$).

TNFR1 restait significativement associé à la présence de la multi-morbidité indépendamment du score pondéré CIADIS cellulaire (OR=1.3; IC 95% 1.1-1.6; $P < 0.01$) y compris après ajustement sur le pourcentage de lymphocytes T CD8+DR (OR=1.3; IC 95% 1.1-1.6; $P < 0.01$)

Contrairement au score CIADIS cellulaire, les lymphocytes T CD8+DR+ ajustés sur le score CIADIS soluble ou sur le TNFR1 n'étaient pas indépendamment associés à la multi-morbidité (*Figure 8*).

5.2.1.3. Association entre les scores VACS, IRP et le ratio CD4/CD8 et la multimorbidité

Aucun des scores VACS ou IRP, ni le ratio CD4/CD8 n'étaient associés à la multi-morbidité à l'inclusion (OR=0.9 ; IC95% 0.6-1.3 ; $p = 0.90$ et OR=1.0 ; IC95% 0.9-1.2 ; $p = 0.44$ et OR=1.0 ; IC95% 0.8-1.3 ; $p = 0.84$, respectivement) (*Figure 8*).

Analyses transversales

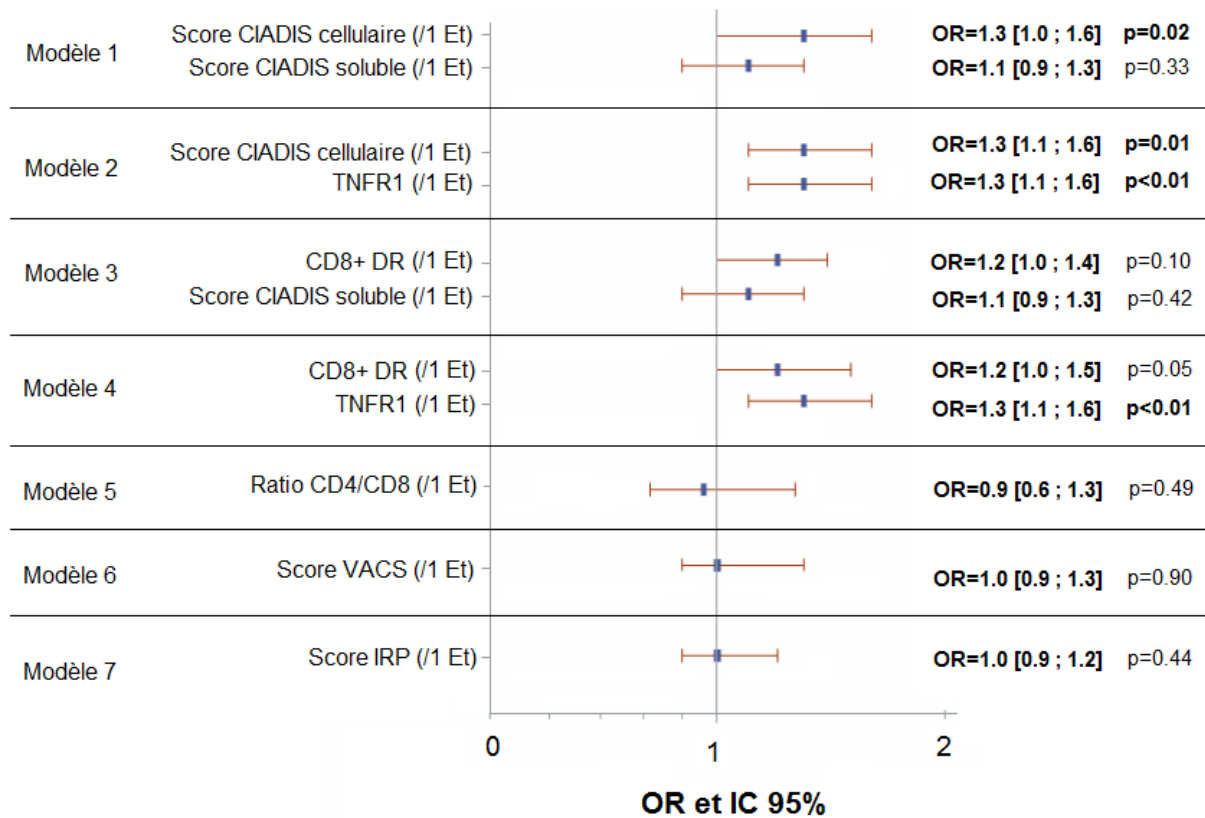


Figure 8. Modèles de régression logistique multivariés* de l'association entre les marqueurs immunologiques, les scores CIADIS et la multi-morbidité (N=828)

Légende: OR: Odds Ratio, p: p-value, Et : Ecart-type. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. *Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et durée cumulée passée sous ARV. Tous les biomarqueurs ont été testés dans les analyses univariées mais seuls les biomarqueurs avec une p-value <0.05 lors des analyses univariées ont été présentés ici.

5.2.1.4. Evaluation de la qualité des modèles

Concernant la discrimination des modèles, tous les modèles présentaient des AUC environ égales à 0.80 ce qui traduit une assez bonne discrimination. En revanche, par rapport au modèle vide (modèle 0), aucun modèle ne présentait un AUC plus élevé. L'ajout des scores CIADIS pondérés, des marqueurs immunologiques individuels ou des scores VACS, IRP et ratio CD4/CD8, n'améliorait pas la capacité du modèle à discriminer les patients présentant une multimorbidité (*Annexe F, Figures 1*).

Analyses transversales

5.2.1.5. Analyses de sensibilité

Après avoir exclu les dyslipidémies, l'hypertension et les troubles dégénératifs du SNC de la définition de « multimorbidité », les résultats sont similaires à ceux de l'analyse principale (*Annexe F, Tableau 2*) dans les analyses ajustées :

La présence de la multi-morbidité (≥ 2 comorbidités parmi DFGe < 60 ml/min, diabète, évènements cardio-vasculaires et cancers) restait :

- significativement associée :
 - ✓ au score cellulaire à indépendamment du score soluble,
 - ✓ au TNFR1 de manière indépendante,
- ni le score soluble, le ratio CD4/CD8, le VACS ou encore l'IRP ne sont associés à cette multimorbidité.

Contrairement à notre analyse principale, les CD8+DR sont associés à la multimorbidité indépendamment du score soluble ou du TNFR1.

5.2.2. Association avec la MRC

5.2.2.1. Comparaison des caractéristiques des patients en fonction la présence de la MRC

Parmi les 1010 patients inclus dans la sous-étude CIADIS; 756 (75%) avaient des mesures de marqueurs cellulaires et solubles, et une mesure de DFGe disponibles à l'inclusion, et n'avaient jamais été exposés au Cobicistat (*Annexe F, Figure 2*).

Les caractéristiques des 756 patients à l'inclusion étaient similaires à celle de la population globale (N=828) (*Tableau 8*). Les traitements antirétroviraux contenant du TDF étaient prescrits pour 67% des patients (traitement en cours au moment de l'inclusion dans CIADIS), 17% avait ultérieurement reçu du TDF et 16% n'y avait jamais été exposé. Le DFGe médian était de 100 mL/min/1.73 m² (Q1Q3: 84-117 mL/min/1.73 m²) et 4% des patients avaient une mesure de DFGe confirmée à l'inclusion <60 (n=29).

Les patients avec un DFGe<60 étaient plus âgés, plus fréquemment des hommes, présentaient plus souvent un stade C de l'infection et avaient un nadir des CD4+ plus faible à l'inclusion (*Tableau 8*) comparé aux patients avec un DFGe ≥60 à l'inclusion. Ils étaient moins fréquemment traités par TDF à l'inclusion et tendaient à être plus fréquemment co-infectés par le VHB. Aucune différence n'a été trouvée concernant le nombre de lymphocyte T CD4+, le ratio CD4/CD8 ou encore la co-infections par le VHC entre les patients présentant un DFGe<60 comparé à ceux avec un DFGe ≥60.

Les proportions de diabète (35% vs 13%), dyslipidémies (62% vs 36%) et événements cardiovasculaires (28% vs 10%) étaient plus élevées chez les patients ayant un DFGe <60 comparé à ceux présentant un DFGe ≥60. Les patients avec un DFGe <60 étaient également plus susceptibles de présenter au moins 2 comorbidités non liées au VIH autre que la MRC (59% vs. 30%, p<0.01).

Analyses transversales

Tableau 8. Caractéristiques des 756 patients inclus dans la sous-étude CIADIS avec une mesure de DFGe disponible en fonction du DFGe à l'inclusion.

Caractéristiques	Total (N=756)	DFGe≥60 (N=727)	DFGe<60 (MRC) (N=29)	P ^b
Sexe, n (%)				<u>0.01</u>
<i>Hommes</i>	571 (76)	555 (76)	16 (55)	
<i>Femmes</i>	185 (24)	172 (24)	13 (45)	
Âge (années)*	51 (45; 57)	51 (45; 57)	53 (51; 66)	<u><0.01</u>
Mode de contamination, n (%)				0.37
<i>HSH</i>	323 (43)	314 (43)	9 (31)	
<i>Hétérosexuel</i>	256 (34)	242 (33)	14 (48)	
<i>Consommation de drogues</i>	109 (14)	106 (15)	3 (10)	
<i>Autres</i>	68 (9)	65 (9)	3 (10)	
Délai depuis la 1ère sérologie VIH+ (années)*	17 (11; 22)	17 (11; 22)	17 (12; 23)	0.58
Stades CDC, n (%)				0.05
<i>A</i>	376 (50)	365 (50)	11 (38)	
<i>B</i>	207 (27)	201 (28)	6 (21)	
<i>C</i>	173 (23)	161 (22)	12 (41)	
Patients sous ARV, n (%)				0.07
<i>2INTI+ 1IP/r</i>	311 (41)	298 (41)	13 (45)	
<i>2INTI+ 1INNTI</i>	239 (32)	235 (33)	4 (14)	
<i>Autres</i>	203 (27)	193 (26)	12 (41)	
Délai depuis la 1ère mise sous ARV (années)*	14 (8;17)	14 (8 ; 16)	16 (9 ; 17)	0.47
Utilisation du Ténofovir avant ou à l'inclusion, n(%)				<u><0.01</u>
<i>Jamais utilisé</i>	122 (16)	115 (16)	7 (24)	
<i>Utilisation antérieure à l'inclusion</i>	125 (17)	115 (16)	10 (35)	
<i>Utilisation en cours</i>	509 (67)	497 (68)	12 (41)	
Délai depuis indétectabilité de la charge virale (années)*	6 (2 ; 9)	6 (2 ; 9)	7 (3 ; 9)	0.90

Tableau 8. (Suite)

Caractéristiques	Total (N=756)	DFGe \geq 60 (N=727)	DFGe<60 (MRC) (N=29)	P ^b
Nadir des CD4+ (cellules/mm ³)*	203 (97 ; 298)	204 (100 ; 298)	130 (59 ; 216)	0.05
Délai depuis le nadir des CD4+ (années)*	9 (5 ; 15)	9 (5 ; 15)	10 (6 ; 16)	0.41
Nombre de CD4+ (cellules/mm ³)*	574 (434; 757)	579 (435 ; 759)	526 (389 ; 733)	0.43
Ratio CD4 ⁺ /CD8 ⁺ *	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.8 (0.4 ; 1.4)	0.60
DFGe (en mL/min/1.73 m ²), n*	100 (84; 117)	101 (87;117)	53 (45; 56)	<0.01
CMV, n(%)	542 (89)	520 (89)	22 (88)	0.27
Infection par le VHC, n(%)	177 (24)	168 (23)	9 (33)	0.23
Infection par le VHB, n(%)	56 (8)	51 (7)	5 (18)	0.05
Diabète n(%)	106 (14)	96 (13)	10 (35)	<0.01
Dyslipidémies, n(%)	281 (37)	263 (36)	18 (62)	<0.01
Maladies cardio-vasculaires, n(%)	81 (11)	73 (10)	8 (28)	<0.01
Hypertension, n(%)	265 (37)	254 (37)	11 (42)	0.58
Troubles dégénératifs du SNC, n(%)	21 (3)	21 (3)	0 (0)	1
Cancer SIDA et non-SIDA, n(%)	105 (14)	97 (13)	8 (28)	0.05
Nombre de comorbidités liées à l'âge, n(%)				<0.01
<2	519 (69)	507 (70)	12 (41)	
≥2	237 (31)	220 (30)	17 (59)	
Score CIADIS cellulaire pondéré	-0.03 (-1.49;1.55)	-0.11 (-1.52;1.48)	1.10 (-0.41;2.55)	0.03
Score CIADIS soluble pondéré	-0.08 (-1.19;1.18)	-0.11 (-1.24;1.13)	1.15 (-0.16;2.08)	<0.01
Lymphocytes T CD4+ *				
CD4+ DR+ (%)	14 (10;19)	14 (10 ; 18)	15 (12;22)	0.04
CD4+CD57+CD28- (%)	3 (1;7)	3 (1 ; 7)	4 (1;10)	0.22
CD4+TN (%)	40 (28;51)	40 (29 ; 51)	34 (22;46)	0.06
CD4+TEMRA (%)	1 (0;4)	1 (0 ; 4)	1 (1;3)	0.44

Tableau 8. (Suite et fin)

Caractéristiques	Total (N=756)	DFGe≥60 (N=727)	DFGe<60 (MRC) (N=29)	P ^b
Lymphocytes T CD8+ *				
<i>CD8+ DR+ (%)</i>	35 (26;47)	35 (26 ; 47)	40 (30;51)	0.11
<i>CD8+CD57+CD28- (%)</i>	27 (17;36)	27 (17 ; 36)	28 (20;40)	0.27
<i>CD8+TN (%)</i>	38 (29;48)	38 (29 ; 48)	31 (23;46)	0.07
<i>CD8+TEMRA (%)</i>	26 (16;36)	26 (17 ; 36)	21 (15;42)	0.89
Coagulation				
<i>D-Dimères (ng/mL)</i>	216 (147;321)	214 (145;318)	293 (191;462)	0.01
Lymphocytes B				
<i>BAFF BLYSS (pg/mL)</i>	953 (749;1216)	947 (745;1215)	1043 (856;1216)	0.11
Monocytes/macrophages				
<i>sCD163 (ng/mL)</i>	453 (371;550)	452 (370;549)	495 (404;556)	0.22
<i>sCD14 (ng/mL)</i>	59 (40;115)	59 (40;115)	57 (50;114)	0.49
Neutrophiles				
<i>MPO (ng/mL)</i>	31 (17;67)	31 (17;67)	46 (18;80)	0.37
Activation plaquettaire				
<i>sCD40L (en pg/mL)</i>	621 (320;1213)	616 (320;1182)	622 (385;1446)	0.47
Cytokines pro-inflammatoires				
<i>CRP (en ng/mL)</i>	1753 (689;4742)	1721 (689;4697)	1971 (965;6057)	0.45
<i>IL18 (en pg/mL)</i>	117 (61;177)	116 (59;176)	152 (91;211)	0.16
<i>IP10 (en pg/mL)</i>	226 (145;362)	226 (145;361)	296 (183;504)	0.09
<i>IL6 (en pg/mL)</i>	13 (9;20)	13 (9;19)	15 (9;22)	0.26
<i>TNFR1 (en pg/mL)</i>	210 (144;290)	205 (141;281)	377 (302;581)	<0.01
<i>sCD54 (en ng/mL)</i>	38 (27;54)	38 (27;54)	39 (27;51)	0.92

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 652 patients. ^aTests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. MRC : Maladie Rénale Chronique. HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. CDC: Centre de contrôle des maladies, ARV: Antirétroviraux, CMV: cytomegalovirus, INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP/r: Inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir, INNTI: Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, DFGe: Débit de Filtration Glomérulaire estimé, SNC: système nerveux central, TN: T naïve; TEMRA: terminally differentiated T cellules; BAFF: B-cell activating factor; MPO: Myeloperoxidase; CRP: C-reactive protein; sCD40L sCD40 ligand, IL: Interleukin; IP10: Interferon gamma-induced protein 10; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor.

Analyses transversales

5.2.2.2. Association entre les scores CIADIS pondérés et la MRC

Dans l'analyse univariable, les scores CIADIS soluble et cellulaire pondérés plus élevés étaient significativement associés à la MRC (OR=1.4; IC 95%1.2-1.8; P<0.01 et OR=1.2; IC 95%1.0-1.5; P=0.05, respectivement). Le diabète, les dyslipidémies, les événements cardiovasculaires, les cancers et la présence d'au moins 2 comorbidités non liées au VIH autre que la MRC étaient significativement associés à la MRC. L'hypertension n'était pas associée à la MRC. Pris en compte individuellement, les seuls marqueurs cellulaires associés à la MRC étaient les lymphocytes T CD4+DR+ et CD8+ DR+ (p<0.01 et p=0.04, respectivement). Parmi les marqueurs solubles, TNFR1 et IL-6 étaient très fortement associés à la MRC (OR=3.0; IC 95%2.2-4.1; P<0.01 et OR=3.5; IC 95%1.1-11.2; P=0.04, respectivement) (*Annexe F, tableau 3*).

Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et la présence d'au moins 2 comorbidités non liées au VIH, le score CIADIS soluble pondéré restait significativement associé à la MRC indépendamment du score CIADIS cellulaire pondéré (OR=1.4; IC 95%1.1-1.8; P<0.01). Le score CIADIS cellulaire pondéré tendait à être associé avec la MRC dans les analyses ajustées (OR=1.2; IC 95%1.0-1.5; P=0.06). Le TNFR1 était également très fortement associé à la MRC (OR=3.3; IC 95%2.3-4.8; P<0.01) indépendamment du score CIADIS cellulaire pondéré. De façon intéressante, lorsque le score CIADIS soluble pondéré était remplacé par le TNFR1, le score CIADIS cellulaire pondéré devenait significativement associé à la MRC indépendamment du TNFR1 (OR=1.3; IC 95%1.0-1.6; P=0.02). En revanche, aucune association ajustée n'a été trouvée entre l'IL-6 et la MRC (*Tableau 9*).

5.1.1.1. Association entre les scores VACS, IRP et le ratio CD4/CD8, et la MRC

Seul le score VACS était associé significativement à la MRC dans les analyses ajustées (OR=1.1; IC 95%1.0-1.2; P<0.01). Ni le score IRP, ni le ratio CD4/CD8 n'étaient associés à la MRC à l'inclusion (*Tableau 9*).

5.1.1.2. Evaluation de la qualité des modèles

Le modèle intégrant le score CIADIS cellulaire pondéré et le TNFR1 avait un AUC égal à 0.90 suggérant une très bonne discrimination du modèle. Comparé au modèle intégrant seulement les variables d'ajustement dont l'AUC était égal à 0.78, seul le modèle présentant

Analyses transversales

TNFR1 et le score CIADIS cellulaire pondéré semblaient améliorer fortement la capacité du modèle à discriminer les patients présentant une MRC (*Tableau 9*).

5.1.1.3. Analyses de sensibilité

Que ce soit après ajustement des modèles multivariés précédents sur les comorbidités non liées au VIH spécifiques prises en compte individuellement à la place du nombre total de comorbidités (*Annexe F, Figure 3*), ou lorsque la formule CKD-EPI a été utilisée pour calculer le DFGe (*Annexe F, Tableau 4*), des résultats similaires ont été obtenus, à savoir qu'un score CIADIS soluble pondéré était significativement associé à la MRC indépendamment du score CIADIS cellulaire pondéré. Ce qui était également le cas pour le TNFR1.

Des analyses complémentaires ont été réalisées afin de décrire la maladie rénale précoce chez les patients VIH traités avec une charge virale indétectable. Parmi 311 patients avec un DFGe et un uPCR disponibles, 205 patients avaient un eGFR ≥ 90 . 9% d'entre eux présentaient une dysfonction rénale précoce. Leurs principales caractéristiques sont présentées dans le *tableau 5 de l'Annexe F*. Les patients avec un uPCR > 30 mg/mmol et un DFGe ≥ 90 étaient plus âgés (55 vs. 49 ans, $p=0.04$) comparé aux patients avec un uPCR ≤ 30 mg/mmol and DFGe ≥ 90 . Les comorbidités, les variables immunologiques et les autres caractéristiques n'étaient pas différentes entre les patients ayant un uPCR ≤ 30 ou uPCR > 30 quand ils avaient un DFGe ≥ 90 . La médiane du score CIADIS soluble était plus élevée dans le groupe présentant une maladie rénale précoce (0.77 [IQR -0.2 – 1.2] vs -0.3 [IQR -1.3 – 0.9], $p=0.03$) mais le score CIADIS cellulaire n'était pas différent entre les deux groupes (*Annexe F, figure 4*).

Analyses transversales

Tableau 9. Association entre les scores CIADIS pondérés et la Maladie rénale chronique (DFGe <60 vs. DFGe ≥ 60 confirmés) évaluée par des modèle de régression logistiques multivariables

Variables	Modèle 1* AUC=0.80		Modèle 2* AUC=0.90		Modèle 3* AUC=0.80		Modèle 4* AUC=0.78		Modèle 5* AUC=0.84		Modèle 6* AUC=0.77	
	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P
Score CIADIS cellulaire pondéré (/Et)	1.2 [1.0-1.5]	0.06	1.3 [1.0 ; 1.6]	0.02	1.2 [1.0 ; 1.5]	0.09						
Score CIADIS soluble pondéré (/Et)	1.4 [1.1-1.8]	<0.01										
TNFR1 (/Et)			3.3 [2.3 ; 4.8]	<0.01								
IL-6 (/Et)					1.2 [1.0 ; 1.4]	0.11						
Ratio CD4/CD8 (<1 vs. ≥1)							1.0 [0.5 ; 2.4]	0.92				
Score VACS (/Et)									1.1 [1.0-1.2]	<0.01		
Score IRP (/Et)											1.0 [0.8-1.3]	0.84
Âge à l'inclusion (/10 années)	1.3 [0.9-2.0]	0.19	1.0 [0.6-1.6]	0.94	1.4 [0.9-2.1]	0.12	1.5 [1.0-2.3]	0.04	0.9 [0.6-1.4]	0.62	1.6 [1.0-2.4]	0.04
Sexe (Femmes vs. Hommes)	5.5 [2.3-13.3]	<0.01	7.4 [2.8-20.1]	<0.01	4.9 [2.1-11.5]	<0.01	3.9 [1.7-8.8]	<0.01	3.0 [1.2-7.2]	0.02	3.3 [1.3-8.2]	0.01
Utilisation du Ténofovir avant ou à l'inclusion (ref= jamais utilisé)		0.15		0.11		0.09		0.11		0.19		0.05
<i>Utilisation antérieure à l'inclusion</i>	1.1 [0.4-3.3]		1.7 [0.5-6.1]		1.3 [0.5-3.8]		1.2 [0.4-3.5]		1.8 [0.6-5.5]		1.8 [0.6-5.8]	
<i>Utilisation en cours</i>	0.5 [0.2-1.3]		0.6 [0.2-2.0]		0.5 [0.2-1.4]		0.5 [0.2-1.3]		0.7 [0.2-2.2]		0.6 [0.2-1.8]	
Nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion (≥2 vs. <2)	2.6 [1.1-6.5]	0.04	2.7 [1.0-7.4]	0.06	2.5 [1.0-5.9]	0.04	2.6 [1.1-6.3]	0.03	3.0 [1.2-7.8]	0.02	2.2 [0.9-5.6]	0.09

Légende: OR: Odds ratio; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. /u : par unité. AUC : Aire sous la courbe ROC. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination. * Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et la présence d'au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion.

5.1.2. Associations avec les autres comorbidités non liées au VIH

5.1.2.1. Association entre les scores CIADIS pondérés et les autres comorbidités non liées au VIH

Les analyses ajustées ont également permis d'étudier chaque comorbidité séparément comme critère de jugement à la place de la multimorbidité (*Figures 9*).

Concernant les évènements cardio-vasculaires, une association a été mise en évidence avec un profil inflammatoire et d'activation/sénescence sur les CD4⁺ : le score CIADIS soluble et le TNFR1 étaient associés avec les maladies cardiovasculaires qu'ils soient ajustés sur le score CIADIS cellulaire pondéré (OR=1.4; IC 95%1.1-1.8; P<0.01 et OR=1.3; IC 95% 1.0-1.6; P=0.02, respectivement) ou sur les marqueurs d'activation et de sénescence exprimés sur les lymphocytes T CD4⁺ (OR=1.3; IC 95%1.1-1.7; P=0.02 et OR=1.2; IC 95% 1.0-1.5; P=0.03, respectivement). Les marqueurs cellulaires CD4+DR et CD4+CD57+CD28- étaient également associés aux maladies cardiovasculaires indépendamment du TNFR1 (OR=1.4; IC 95%1.1-1.8; P=0.02 et OR=0.7; IC 95% 0.5-0.9; P<0.01, respectivement) contrairement au score CIADIS cellulaire pondéré (*Figures 9A*).

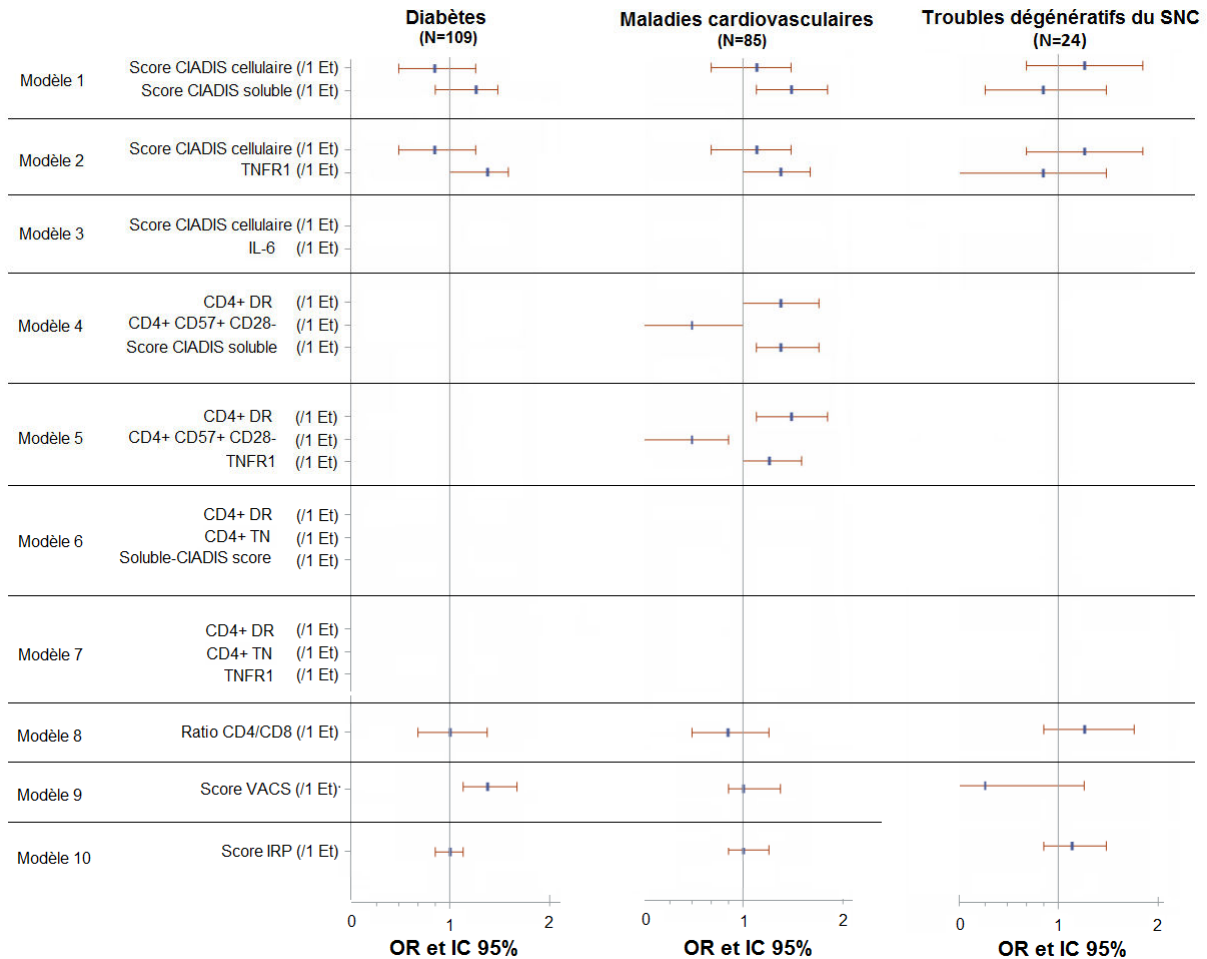
Concernant les dyslipidémies biologiques, une association a été mise en évidence avec l'activation des cellules T CD4⁺ et les CD4+TN indépendamment du score CIADIS soluble (OR=0.7; IC 95% 0.6-0.9; P<0.01 et OR=0.7; IC 95% 0.6-0.9; P<0.01, respectivement) et indépendamment du TNFR1 (OR=0.7; IC 95% 0.6-0.9; P<0.01 et OR=0.8; IC 95% 0.6-0.9; P<0.01, respectivement) (*Figures 9B*).

Concernant le diabète, seuls des niveaux plus élevés de TNFR1 étaient significativement associés avec cette comorbidité (OR=1.3; IC 95% 1.0-1.5; P=0.03)(*Figures 9A*).

Concernant l'hypertension, les cancers et les troubles dégénératifs du SNC, aucune association n'a été trouvée ni avec les scores CIADIS pondérés, ni avec aucun autre marqueur cellulaire ou soluble pris en compte séparément.

Figure 9. Modèles de régression logistique multivariés de l'association entre les marqueurs immunologiques, les scores CIADIS et les comorbidités non liées au VIH séparément (N=828)

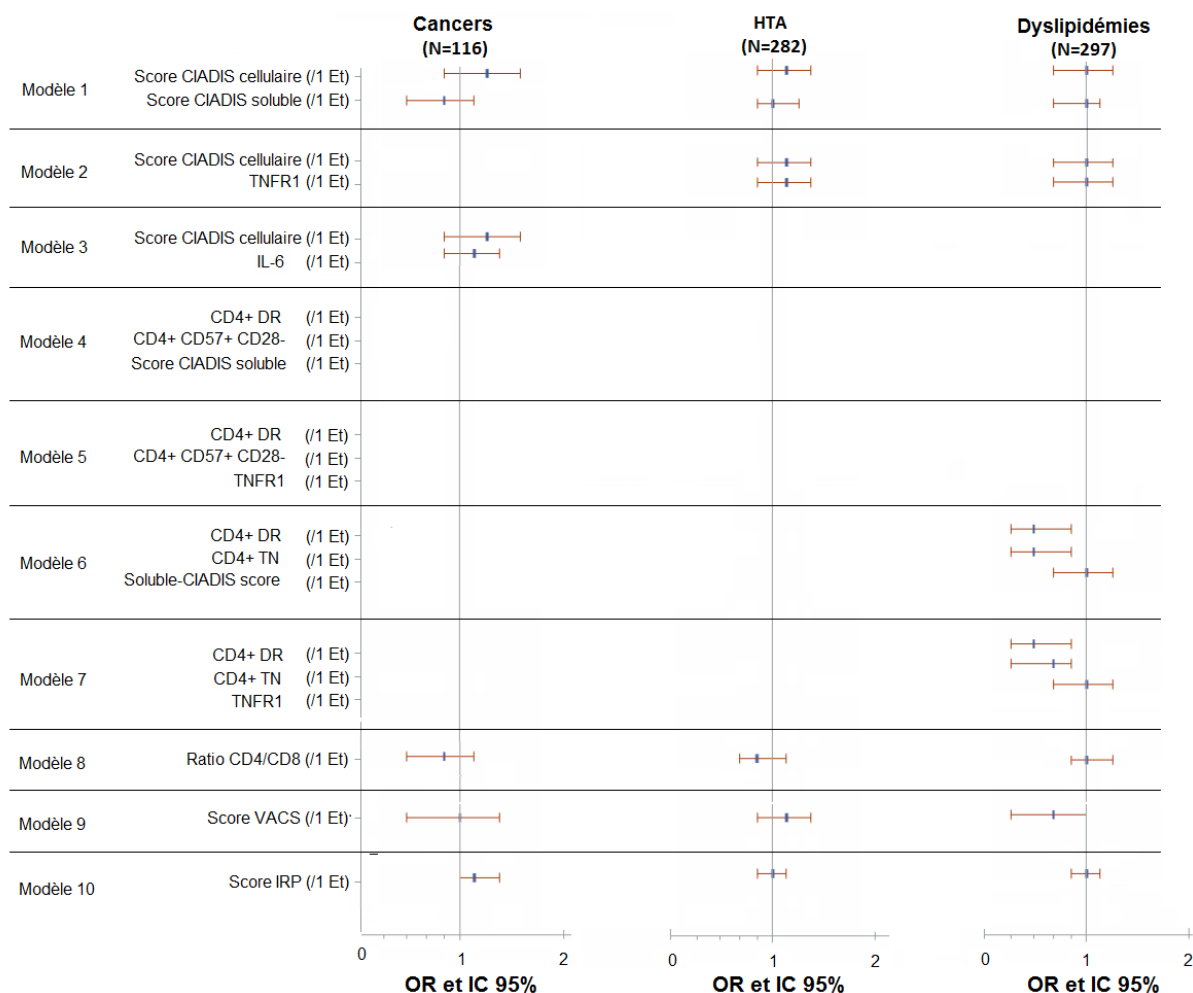
Figure 9A. Diabète, maladies cardiovasculaires et troubles dégénératifs du SNC



Légende: OR: Odds Ratio, p: p-value, Et: écart-type. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. Pour le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les cancers et l'HTA, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et la présence d'au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion. Pour les troubles neurodégénératifs du SNC, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et l'infection par le VHC. Pour les dyslipidémies biologiques, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC, la durée cumulée sous ARV et l'infection par le VHC. Un OR >1 représente un risque plus élevé d'avoir la comorbidité au moment de l'inclusion pour des valeurs plus élevées de la variable d'intérêt alors qu'un OR <1 représente un risque plus élevé d'avoir la comorbidité au moment de l'inclusion pour des valeurs plus élevées de cette même variables.

Figure 9. (Suite et fin)

Figure 9B : Cancers, HTA et dyslipidémies biologiques



Légende: OR: Odds Ratio, p: p-value, Et: écart-type. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. Pour le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les cancers et l'HTA, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et la présence d'au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion. Pour les troubles neurodégénératifs du SNC, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et l'infection par le VHC. Pour les dyslipidémies biologiques, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC, la durée cumulée sous ARV et l'infection par le VHC. Un OR >1 représente un risque plus élevé d'avoir la comorbidité au moment de l'inclusion pour des valeurs plus élevées de la variable d'intérêt alors qu'un OR <1 représente un risque plus élevé d'avoir la comorbidité au moment de l'inclusion pour des valeurs plus élevées de cette même variable.

5.1.2.2. Association entre les scores VACS, IRP et le ratio CD4/CD8, et les autres comorbidités non liées au VIH

Une association significative a été trouvée entre le diabète et des niveaux plus élevés du score VACS (OR=1.3; IC 95% 1.1-1.6; P=0.02). Aucune association n'a été trouvée avec le score IRP ni avec le ratio CD4/CD8. Concernant les autres comorbidités non liées au VIH, aucune association n'a été trouvée ni avec le ratio CD4/CD8, ni avec les scores VACS et IRP (*Figures 9A et 9B*).

5.1.2.3. Evaluation de la qualité des modèles

Quelles que soient les comorbidités, tous les modèles présentaient une bonne discrimination puisque les AUC se situaient entre 0.7 et 0.9. Cependant, par rapport aux modèles avec les variables d'ajustement seulement (les modèles 0 pour chaque comorbidité), aucune variable n'améliorait la capacité discriminatoire des modèles (*Tableau 10 et Annexe F, figure 1*).

Analyses transversales

Tableau 10. Aires sous la courbe ROC (AUC) de chaque modèle de régression logistique multivariable (Figures 10) évaluant l'association entre chaque comorbidité séparée et les marqueurs immunologiques.

Modèles de régression logistique multivariables*	Diabète	Maladies cardiovasculaires	Troubles dégénératifs du SNC	Cancers	HTA	Dyslipidémies biologiques
Modèle 0 : variables d'ajustement seulement	0.81	0.79	0.68	0.86	0.76	0.74
Modèle 1 : Score CIADIS cellulaire et soluble	0.81	0.81	0.68	0.86	0.76	0.73
Modèle 2 : Score CIADIS cellulaire et TNFR1	0.81	0.79	0.67		0.76	0.74
Modèle 3 : Score CIADIS cellulaire et IL-6				0.86		
Modèle 4 : CD4+ DR, CD4+CD57+CD28- et score CIADIS soluble		0.81				
Modèle 5 : CD4+ DR, CD4+CD57+CD28- et TNFR1		0.81				
Modèle 6 : CD4+ DR, CD4+TN et score CIADIS soluble						0.75
Modèle 7 : CD4+ DR, CD4+TN et TNFR1						0.75
Modèle 8 : Ratio CD4/CD8	0.81	0.79	0.69	0.86	0.76	0.74
Modèle 9 : Score VACS	0.80	0.81	0.71	0.86	0.76	0.74
Modèle 10 : Score IRP	0.77	0.79	0.67	0.87	0.78	0.73

Légende: AUC : Aire sous la courbe ROC. HTA : Hypertension artérielle, SNC : Système nerveux central. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination. Pour le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les cancers et l'HTA, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et la présence d'au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion. Pour les troubles neurodégénératifs du SNC, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et l'infection par le VHC. Pour les dyslipidémies biologiques, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC, la durée cumulée sous ARV et l'infection par le VHC.

6. Associations longitudinales entre les marqueurs d'activation immunitaire, d'inflammation et d'immuno-sénescence, et les comorbidités non liées au VIH

6.1. Méthodes

6.1.1. Critères de jugement principaux

Les principaux critères de jugement étaient :

- Le délai de survenue d'une nouvelle comorbidité non liée au VIH,
- Le délai de survenue d'une comorbidité non liée au VIH spécifiques listées dans le paragraphe 2.4, considérées séparément (hors MRC),
- Le délai de survenue du décès,
- Et le DFGe estimé par l'équation du MDRD à partir de l'inclusion dans CIADIS au cours des 3 ans de suivi.

6.1.2. Stratégies d'analyse

Des modèles à risques proportionnels de Cox avec entrées retardées ont été réalisés pour évaluer l'association entre les deux scores CIADIS pondérés et la survenue i) d'une nouvelle comorbidité non liée au VIH, ii) des autres comorbidités non liées au VIH prises en compte séparément et iii) pour la mortalité. L'âge a été choisi comme axe du temps permettant un ajustement précis sur l'âge, et étant cliniquement plus pertinent que la date de mesure des biomarqueurs puisque cette date ne correspond pas à un événement particulier dans le suivi du patient.

Des modèles linéaires mixtes ont été réalisés pour évaluer l'association entre les scores CIADIS pondérés et l'évolution de DFGe afin de prendre en compte que le DFGe est une variable quantitative, répétée au cours du temps. Des effets aléatoires ont été ajoutés à la fois sur l'intercept et sur la pente afin de prendre en compte les variations intra-patients. Une matrice de variance-covariance non structurée a été utilisée. L'adéquation des modèles mixtes a été contrôlée par la vérification graphique de l'hypothèse d'homoscédasticité. Les interactions entre les co-variables et la pente ont été introduit dans le modèle afin de tester l'effet de ces co-variables sur l'évolution du DFGe.

Analyses longitudinales

6.1.2.1. Analyses univariables

Pour les différents critères de jugement, une stratégie de sélection des variables d'ajustement, similaire à celle décrite dans le paragraphe 5.1.2.1, a été utilisée. Les mêmes variables d'ajustement que celles décrites dans ce paragraphe ont été testées dans les analyses univariables. De plus, tous les biomarqueurs immunitaires ont été testés séparément dans les analyses univariables et seuls les marqueurs avec une p-value <0.05 ont été sélectionnés pour les analyses multivariables afin de remplacer les scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés.

6.1.2.2. Analyses multivariables

Dans un premier temps, que ce soit pour les modèles de Cox ou les modèles mixtes, nous avons réalisé des modèles multivariables pour chaque critère de jugement en intégrant à la fois le score CIADIS cellulaire pondéré et le score CIADIS soluble pondéré.

Ensuite, dans d'autres modèles multivariables, les scores CIADIS pondérés ont été remplacés respectivement, dans les modèles multivariables, par les biomarqueurs immunologiques identifiés par une association significative avec leur critère de jugement dans les analyses univariables, par ceux qui présentaient la contribution la plus élevée à chaque score (comme nous l'avons vu dans le chapitre 4.2.2 dans *l'Annexe E, Tableau 4*) ou encore par ceux qui pourraient éventuellement être une cible thérapeutique, à savoir :

- Pour la survenue d'une nouvelle comorbidité : les lymphocytes T CD8+DR+ et le TNFR1,
- Pour l'évolution du DFGe : le TNFR1 et l'IL-6,
- Pour la survenue des autres comorbidités non liées au VIH :
 - o Diabète, troubles dégénératifs du SNC, dyslipidémies biologiques et cancers : le TNFR1,
 - o Maladies cardiovasculaires et HTA : le TNFR1 et les lymphocytes T CD4+DR+
- Pour la mortalité : le TNFR1, le BAFF-BLYSS et l'IL-6,

Afin d'illustrer les estimations des trajectoires du DFGe issues des modèles linéaires mixtes, nous les avons réalisés pour un profil spécifique de patients en fixant les valeurs des variables intégrées dans le modèle. La médiane a été choisie pour les variables quantitatives et la catégorie présentant la plus grande proportion a été choisie pour les variables qualitatives. Nous avons décidé d'estimer les trajectoires du DFGe pour un homme âgé de

Analyses longitudinales

50 ans (qui est l'âge médian chez les hommes dans notre population d'étude) ayant au moins 2 comorbidités non liées au VIH additionnelles (autre que la MRC). Les figures sont représentées pour chaque catégorie du TDF : jamais utilisé, utilisation en cours ou utilisation antérieure. Les scores CIADIS pondérés cellulaire et soluble ont été chacun divisés en 3 catégories :

- Profil faible (= -2 pour chaque score pondéré),
- profil neutre (0 pour chaque score),
- et profil élevé (= 2 pour chaque score)

Ces 3 catégories apparaissent sur chaque figure par un trait séparé.

Enfin, afin de nous comparer aux scores et variables déjà utilisées dans la littérature lorsque les comorbidités non liées au VIH ou la mortalité sont étudiées, pour chaque critère de jugement, nous avons réalisé 3 modèles de régression logistique multivariés supplémentaires, pour évaluer l'association entre ces critères et les scores VACS, IRP et le ratio CD4/CD8 qui remplaçaient tour à tour les scores CIADIS pondérés dans les modèles ajustés.

6.1.2.3. Evaluation de la qualité des modèles : adéquation et discrimination

L'adéquation et la discrimination de chaque modèle ont été vérifiées de manière similaire à la stratégie décrite dans le paragraphe 5.1.2.3, en calculant l'AIC et l'AUC de chaque modèle et en comparant ces deux critères entre les modèles finaux avec et sans les différents scores et variables considérés (scores CIADIS pondérés, biomarqueurs immunologiques, scores VACS et IRP, ratio CD4/CD8).

6.1.2.4. Analyses de sensibilité

Nous avons réalisé plusieurs analyses de sensibilité concernant la survenue d'une nouvelle comorbidité non liée au VIH d'une part, et l'évolution du DFG de l'autre part.

Pour la survenue d'une nouvelle comorbidité

- i) les dyslipidémies, HTA et troubles dégénératifs du SNC ont été exclus de la définition de la survenue d'une nouvelle comorbidité au cours des 3 ans de suivi

Pour l'évolution du DFGe

- i) la variable d'ajustement « nombre de comorbidités non liées au VIH à l'inclusion » a été remplacée par chacune des comorbidités séparément listées précédemment
- ii) L'effet des scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés sur le DFGe pourrait être plus important chez les patients avec une maladie rénale chronique avérée. Par conséquent, nous avons effectué des modèles linéaires mixtes séparés pour les patients avec une MRC à l'inclusion (DFGe < 60 mL/min/1.73m²) et pour ceux dont le DFGe était supérieur à 60 mL/min/1.73m². Nous avons regardé si l'effet des scores CIADIS cellulaire et soluble sur l'évolution de la fonction rénale était modifié par la valeur du DFGe à l'inclusion.
- iii) Le DFGe a également été calculé par l'équation de la « Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration » (CKD-EPI) et toutes les analyses précédemment citées ont été répétées en utilisant cette nouvelle définition.

6.2. Résultats

6.2.1. Association avec la survenue d'une nouvelle comorbidité, quelle qu'elle soit

6.2.1.1. Association avec les scores CIADIS pondérés

Le suivi médian était de 3 ans (Q1Q3 1-4) dans cette étude. L'incidence d'une nouvelle comorbidité liée à l'âge était de 17 cas pour 100 personnes-années (PA) (IC 95% [15 - 18]).

Dans les analyses univariables (*Annexe G, tableau 1*) :

- un score CIADIS cellulaire, des pourcentages de lymphocytes T CD4+DR+, CD8+ DR+ and CD8+ TEMRA plus élevés ainsi que des niveaux plus élevés de TNFR1 étaient significativement associés à un risque plus élevé de développer une nouvelle comorbidité liée à l'âge au cours des 3 ans de suivi ($P < 0.05$).
- Ni le score CIADIS soluble, ni aucun des marqueurs solubles étudiés étaient associés à la survenue d'une nouvelle comorbidité liée à l'âge.

Dans les analyses ajustées sur le sexe, le stade CDC, le nombre d'autres comorbidités liées à l'âge à l'inclusion et le nombre de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion (*Figure 10*) :

- un score CIADIS cellulaire plus élevé restait significativement associé à un risque plus élevé de développer une nouvelle comorbidité indépendamment du score CIADIS soluble (HR=2.2; IC 95% 1.6-3.1; $P < 0.01$), du sexe, des stades de l'infection, du nombre de comorbidités liées à l'âge et du nombre de cellules T CD4+ à l'inclusion. Des résultats similaires ont été trouvés après ajustement sur les niveaux de TNFR1 (HR=2.3; IC 95% 1.6-3.2; $P < 0.01$).
- Des pourcentages plus élevés de lymphocytes T CD8+DR+ étaient significativement associés à un risque plus élevé de développer une nouvelle comorbidité liée à l'âge indépendamment du score CIADIS soluble (HR=2.0; IC 95% 1.4-2.7; $P < 0.01$) ou indépendamment du TNFR1 (HR=2.1; IC 95% 1.5-2.8; $P < 0.01$).
- Ni le score CIADIS soluble ni le TNFR1, qui pourraient résumer le score CIADIS soluble, n'étaient associés à la survenue d'une nouvelle comorbidité.

Analyses longitudinales

6.2.1.2. Association avec les scores VACS, IRP et le ratio CD4/CD8

Un ratio CD4/CD8 plus faible (HR=0.6; IC 95% 0.4-0.7; P<0.01), un score VACS (HR=1.3; IC 95% 1.1-1.5; P<0.01) ou un score IRP plus élevé (HR=1.1; IC 95% 1.0-1.2; P<0.01) étaient associés à un risque plus élevé de développer une nouvelle comorbidité liée à l'âge (Figure 10).

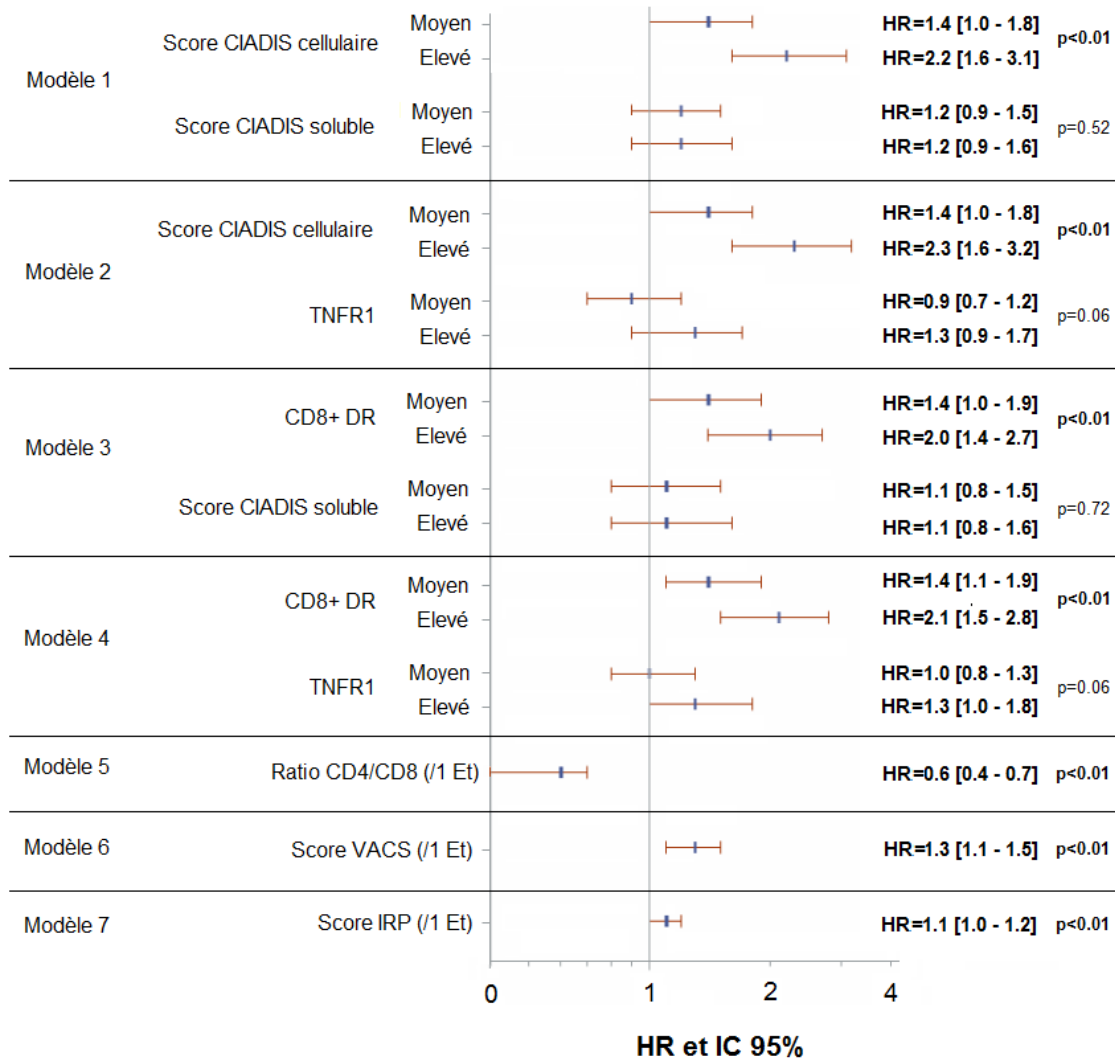


Figure 10. Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à hasards proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de survenue d'une nouvelle comorbidité pendant 3 ans de suivi (N=828).

Légende: HR: Hazard Ratio, p: p-value, Et : Ecart-type. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, sexe, Stades CDC, nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion et le nombre de CD4+ à l'inclusion. Les deux scores CIADIS pondérés, le TNFR1 et le CD8+DR ont été utilisés en tant que variables catégorielles dans les modèles. Chacune de ces variables a été catégorisée par leur intervalle inter-quartile : Score faible (\leq Q1), score médium (Q1-Q3) et score élevé ($>$ Q3). Pour chacune des variables catégorielles dans ces analyses, la catégorie de référence est celle du « score faible ».

6.2.1.3. Evaluation de la qualité des modèles

Tous les modèles présentaient des AUC environ égales à 0.80 ce qui traduit une assez bonne discrimination. En revanche, par rapport au modèle vide (modèle 0), aucun modèle ne présentait un AUC plus élevé. L'ajout des scores CIADIS pondérés, des marqueurs immunologiques individuels ou des scores VACS, IRP et ratio CD4/CD8, n'améliorait pas la capacité du modèle à discriminer les patients développant une nouvelle comorbidité (Tableau 11).

Tableau 11. Aires sous la courbe ROC (AUC) non corrigées de chaque modèle de Cox multivariés (Figure 11) évaluant l'association entre les marqueurs immunologiques et la survenue d'une nouvelle comorbidité.

Modèles de Cox de la survenue d'une nouvelle comorbidité*	AUC
Modèle 0 : Variables d'ajustement seulement	0.79
Modèle 1 : Score CIADIS cellulaire et soluble	0.79
Modèle 2 : Score CIADIS cellulaire et TNFR1	0.80
Modèle 3 : CD8+DR et score CIADIS soluble	0.79
Modèle 4 : CD8+ DR et TNFR1	0.80
Modèle 5 : Ratio CD4/CD8	0.79
Modèle 6 : Score VACS	0.79
Modèle 7 : Score IRP	0.80

Légende: AUC : Aire sous la courbe ROC. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination. *Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et durée cumulée passée sous ARV.

Partie 3 : Analyses longitudinales

6.2.1.4. Analyses de sensibilité

Enfin, après avoir exclu les dyslipidémies, l'hypertension et les troubles dégénératifs du SNC de la définition de « la survenue d'une nouvelle comorbidité », contrairement à l'association avec la multimorbidité, les résultats se trouvaient être inversés par rapport à l'analyse principale de l'association entre les deux scores CIADIS et la survenue d'une nouvelle comorbidité, à savoir que :

- en univariable (*Annexe G, Tableau 2*), ni le score cellulaire ni aucun des marqueurs cellulaires séparés n'étaient associés à la survenue d'une nouvelle comorbidité alors que le score soluble l'était de façon indépendante. En plus du TNFR1 (que l'on trouvait déjà dans l'analyse précédente), le BAFF BLYSS était également associé à la survenue d'une nouvelle comorbidité.
- en multivariable (*Annexe G, Tableau 3*), le score cellulaire n'était plus associé à la survenue d'une nouvelle comorbidité qu'il soit ajusté sur le score soluble, le TNFR1 ou le BAFF BLYSS alors que des niveaux plus élevés du soluble représentés soit par le score soluble, le TNFR1 ou le BAFF BLYSS, étaient eux, associés à un risque plus élevé de développer une nouvelle comorbidité. Il n'y avait plus d'association entre le VACS et l'IRP avec la survenue d'une nouvelle comorbidité.
- En revanche, le résultat concernant le ratio CD4/CD8 persistait : un ratio CD4/CD8 plus faible était associé à un risque de survenue plus élevé de survenue d'une nouvelle comorbidité.

6.2.2. Association avec la survenue d'une autre comorbidité spécifique

6.2.2.1. Association avec les scores CIADIS pondérés

Pour évaluer l'association entre les scores CIADIS pondérés et la survenue d'une comorbidité spécifique (hors MRC), nous avons effectué plusieurs types de modèles en fonction de la comorbidité d'intérêt, ajustés sur les facteurs de confusion suivant : âge, sexe, stades cliniques de l'infection et la présence d'au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion pour le diabète, les maladies cardio-vasculaire, les cancers et l'HTA ; sur l'âge, sexe, stades cliniques de l'infection et infection par le VHC pour les troubles dégénératifs du SNC, et enfin sur âge, sexe, stades cliniques de l'infection, durée cumulée sous ARV avant

Partie 3 : Analyses longitudinales

inclusion et présence de l'infection VHC pour les dyslipidémies biologiques. En analysant le délai jusqu'à la survenue d'une comorbidité spécifique, aucun des marqueurs soluble ou cellulaire n'était associé à un risque de diabète, de troubles dégénératifs du SNC, de cancer ou encore d'hypertension dans les analyses ajustées (*Figure 11*).

Des pourcentages plus élevés de CD4+ DR+ étaient significativement associés à un risque plus élevé de survenue des maladies cardiovasculaires (HR=2.9; IC 95% 1.1-7.9; P=0.02) indépendamment du score CIADIS soluble pondéré.

Des niveaux plus élevés du score CIADIS cellulaire pondéré étaient significativement associés à un risque plus élevé de survenue des dyslipidémies biologiques que le modèle soit ajusté sur le score CIADIS soluble pondéré (HR=3.1; IC 95% 1.8-5.1; P<0.01) ou sur le TNFR1 (HR=3.1; IC 95% 1.8-5.1; P<0.01).

6.2.2.2. Association avec les scores VACS, IRP et ratio CD4/CD8

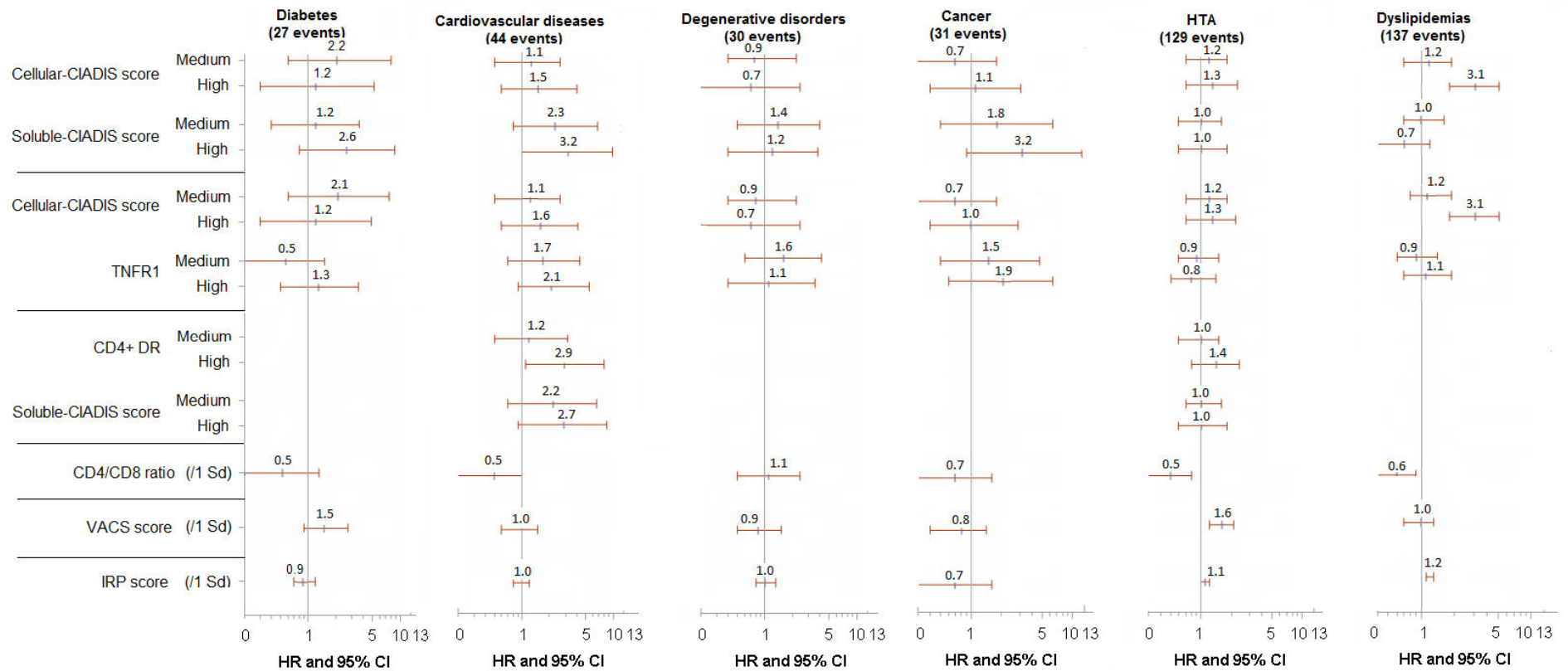
Un score VACS plus élevé était associé à un risque plus élevé de survenue de l'HTA (HR=1.6; IC 95% 1.2-2.1; P<0.01) (*Figure 11*).

Un score IRP plus élevé était associé à un risque plus élevé de survenue des dyslipidémies biologiques (HR=1.2; IC 95% 1.1-1.3; P<0.01) (*Figure 11*).

Enfin, un ratio CD4/CD8 plus faible était associé à un risque plus élevé de survenue d'HTA et de dyslipidémies (HR=0.5; IC 95% 0.3-0.8; P<0.01 et HR=0.6; IC 95% 0.4-0.9; P=0.02, respectivement) (*Figure 11*).

Analyses longitudinales

Figure 11. Analyses multivariées - Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à hasards proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de survenue d'une comorbidité non liée au VIH spécifique pendant 3 ans de suivi.



Légende: HR: Hazard Ratio, Et : Ecart-type. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. *Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, sexe, Stades CDC, nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion et le nombre de CD4+ à l'inclusion. Les deux scores CIADIS pondérés, le TNFR1 et le CD4+DR ont été utilisés en tant que variables catégorielles dans les modèles. Chacune de ces variables a été catégorisée par leur intervalle inter-quartile : Score faible ($\leq Q1$), score medium ($Q1-Q3$) et score élevé ($>Q3$). Pour chacune des variables catégorielles dans ces analyses, la catégorie de référence est celle du « score faible »

6.1.1.1. Evaluation de la qualité des modèles

Tous les modèles présentaient des AUC environ égales à 0.80 ce qui traduit une assez bonne discrimination. En revanche, par rapport au modèle vide (modèle 0), aucun modèle ne présentait un AUC plus élevé. L'ajout des scores CIADIS pondérés, des marqueurs immunologiques individuels ou des scores VACS, IRP et ratio CD4/CD8, n'améliorait pas la capacité du modèle à discriminer les patients développant une nouvelle comorbidité (*Tableau 12*).

Tableau 12. Aires sous la courbe ROC (AUC) non corrigées de chaque modèle de Cox multivariables (Figure 12) évaluant l'association entre chaque comorbidité séparée et les marqueurs immunologiques.

Modèles multivariables*	Diabète	Maladies cardiovasculaires	Troubles dégénératifs du SNC	Cancers	HTA	Dyslipidémies biologiques
Modèle 0 : Variables d'ajustement seulement	0.81	0.79	0.68	0.86	842	0.74
Modèle 1 : Score CIADIS cellulaire et soluble	0.81	0.81	0.68	0.86	849	0.73
Modèle 2 : Score CIADIS cellulaire et TNFR1		0.79	0.67		849	0.74
Modèle 3 : CD4+DR et score CIADIS soluble					842	
Modèle 4 : Ratio CD4/CD8	0.81	0.79	0.69	0.86	834	0.74
Modèle 5 : Score IRP	0.77	0.79	0.67	0.87	654	0.73
Modèle 6 : Score VACS	0.80	0.81	0.71	0.86	791	0.74

Légende: AUC : Aire sous la courbe ROC. HTA : Hypertension artérielle. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination. Pour le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les cancers et l'HTA, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et la présence d'au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion. Pour les troubles neurodégénératifs du SNC, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et l'infection par le VHC. Pour les dyslipidémies biologiques, tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC, la durée cumulée sous ARV et l'infection par le VHC.

6.1.2. Association avec l'évolution du DFGe

6.1.2.1. Association avec les scores CIADIS pondérés

Le nombre médian de mesures de DFGe par patient était de 8 (Q1Q3 7-10). La durée médiane de suivi était de 3 ans (Q1Q3 2.5-3.3) et 14 patients sont décédés pendant le suivi.

Dans l'analyse non ajustée, il a été montré que le DFGe diminuait significativement de 3.1 mL/min/1.73 m² par an (IC 95% [-3.5; -2.7], p<0.01).

Ni le score CIADIS cellulaire ni le score CIADIS soluble n'étaient associés à l'évolution du DFGe après ajustement (*Tableau 13, figures 12a à 12i*). Les *figures 12a à 12i* montrent l'évolution du DFGe pour différents groupes des scores CIADIS pondérés pour un homme âgé de 50 ans (médiane d'âge de la population) présentant au moins 2 comorbidités non liées au VIH autre que la MRC en fonction de l'utilisation du TDF. Les *figures 12a à 12c* confirment le fait que ni le score CIADIS cellulaire ni le score CIADIS soluble ne sont associés à l'évolution de DFGe après ajustement.

Nous nous attendons à ce que l'évolution du DFGe soit plus rapide chez les patients avec un DFGe confirmé à l'inclusion <60 (MRC), c'est pourquoi, nous avons réalisé des analyses stratifiées en fonction du DFGe à l'inclusion.

Dans l'analyse univariable, l'évolution du DFGe n'était pas significative chez les patients présentant une MRC à l'inclusion (-0.6 mL/min/1.73 m²/year 95% CI: -2.9; 1.6 (p=0.57)). Après ajustement, contrairement au score CIADIS cellulaire pondéré, le score CIADIS soluble pondéré était significativement associé à une diminution plus marquée du DFGe (-3.5 mL/min/1.73 m²/year 95% CI: -5.4; -1.5 (p<0.01)) chez les patients présentant une MRC à l'inclusion (*Tableau 13, figures 12g à 12i*).

Chez les patients avec un DFGe ≥60 à l'inclusion, la diminution brute du DFGe était de 3.2 mL/min/1.73 m² par année (IC 95% [-3.6; -2.8], p<0.01). Après ajustement, aucune association n'a été trouvée entre les deux scores CIADIS pondérés et l'évolution du DFGe chez ces patients (*Tableau 13, Figures 12d à 12f*).

6.1.1.1. Association avec les scores VACS, IRP et ratio CD4/CD8

Les scores VACS, IRP, et le ratio CD4/CD8 n'étaient pas associés à l'évolution du DFGe (*Tableau 14*).

Analyses longitudinales

Tableau 13. Associations entre les scores CIADIS pondérés et l'évolution du DFGe pendant les 3 ans de suivi évaluées par des modèles mixtes linéaires à effets aléatoires ajustés sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et la présence d'au moins 2 comorbidités non liées au VIH à l'inclusion.

Caractéristiques	Effet de la variable sur le DFGe à l'inclusion (mL/min/1.73 m ²) [IC 95%]		Effet de la variable sur l'évolution du DFGe (mL/min/1.73 m ² / an)* [IC 95%]	
		p		p
Population totale (N=756)				
Intercept	139.3 [129.8 ; 148.8]	<0.01		
Temps (/années)			-5.8 [-8.2 ; -3.4]	<0.01
Score CIADIS cellulaire pondéré (/Et)	-1.4 [-3.1 ; 0.3]	0.10	0.3 [-0.1 ; 0.7]	0.19
Score CIADIS soluble pondéré (/Et)	0.1 [-1.4 ; 1.5]	0.92	-0.1 [-0.5 ; 0.2]	0.45
Âge à l'inclusion (/10 années)	-0.7 [-0.9 ; -0.5]	<0.01	0.03 [-0.01 ; 0.07]	0.19
Sexe (Femmes vs. Hommes)	0.8 [-3.1 ; 4.7]	0.69	0.8 [-0.2 ; 1.8]	0.12
Utilisation du Ténofovir avant ou à l'inclusion (ref= jamais utilisé)		<0.01		0.07
<i>Utilisation antérieure à l'inclusion</i>	-8.4 [-14.1 ; -2.8]		1.6 [0.2 ; 3.0]	
<i>Utilisation en cours</i>	-5.8 [-10.3 ; -1.4]		1.0 [-0.1 ; 2.1]	
Nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion (≥2 vs. <2)	-3.6 [-7.4 ; 0.2]	0.06	-0.4 [-1.3 ; 0.6]	0.44

Légende : *un coefficient positif (négatif) associé à une co-variables indique une évolution plus lente (plus rapide) du DFGe.

Tableau 13. (Suite)

Caractéristiques	Effet de la variable sur le DFGe à l'inclusion (mL/min/1.73 m ²) [IC 95%]		Effet de la variable sur l'évolution du DFGe (mL/min/1.73 m ² / an)* [IC 95%]	
		p		p
Chez les patients avec MRC (DFGe<60 confirmé) (N=29)				
Intercept	64.4 [21.0 ; 107.8]	<0.01		
Temps (/années)			3.4 [-12.6 ; 19.4]	0.66
Score CIADIS cellulaire pondéré (/Et)	1.7 [-3.2 ; 6.6]	0.50	-0.3 [-2.0 ; 1.4]	0.70
Score CIADIS soluble pondéré (/Et)	-1.2 [-6.7 ; 4.3]	0.67	-3.5 [-5.4 ; -1.5]	<0.01
Âge à l'inclusion (/10 années)	-0.6 [-1.2 ; 0.1]	0.07	0.002 [-0.23 ; 0.23]	0.99
Sexe (Femmes vs. Hommes)	11.4 [0.3 ; 22.4]	0.04	-1.3 [-5.0 ; 2.4]	0.50
Utilisation du Ténofovir avant ou à l'inclusion (ref= jamais utilisé)		0.05		0.53
<i>Utilisation antérieure à l'inclusion</i>	21.8 [4.3 ; 39.4]		-2.6 [-8.8 ; 3.6]	
<i>Utilisation en cours</i>	15.6 [-2.5 ; 33.7]		-0.6 [-7.0 ; 5.7]	
Nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion (≥2 vs. <2)	-2.0 [-14.3 ; 10.3]	0.75	1.2 [-2.6 ; 5.1]	0.53

Légende : *un coefficient positif (négatif) associé à une co-variables indique une évolution plus lente (plus rapide) du DFGe.

Tableau 13. (Suite et fin)

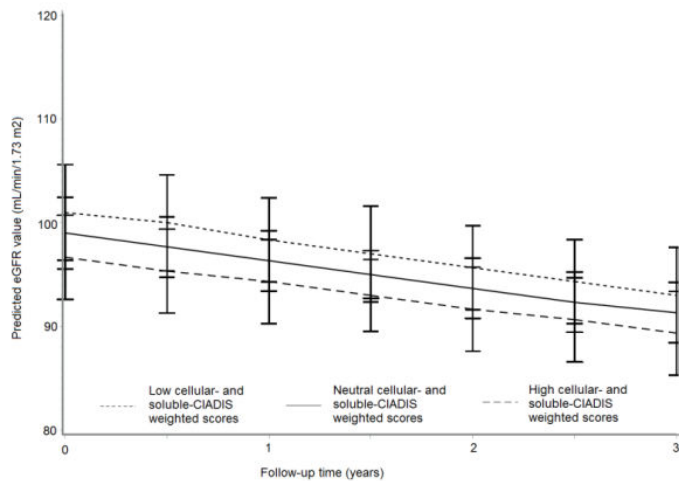
Caractéristiques	Effet de la variable sur le DFGe à l'inclusion (mL/min/1.73 m ²) [IC 95%]		Effet de la variable sur l'évolution du DFGe (mL/min/1.73 m ² / an)* [IC 95%]	
		p		p
Chez les patients avec DFGe\geq60 (N=727)				
Intercept	140.9 [131.9 ; 149.9]	<0.01		
Temps (/années)			-6.1 [-8.5 ; - 3.7]	<0.01
Score CIADIS cellulaire pondéré (/Et)	-0.8 [-2.5 ; 0.8]	0.31	0.2 [-0.2 ; 0.6]	0.34
Score CIADIS soluble pondéré (/Et)	0.9 [-0.5 ; 2.2]	0.21	-0.1 [-0.4 ; 0.3]	0.63
Âge à l'inclusion (/10 années)	-0.6 [-0.8 ; -0.5]	<0.01	0.03 [-0.02 ; 0.07]	0.25
Sexe (Femmes vs. Hommes)	-2.4 [-6.2 ; 1.4]	0.69	1.1 [0.1 ; 2.1]	0.03
Utilisation du Ténofovir avant ou à l'inclusion (ref= jamais utilisé)		<0.01		0.05
<i>Utilisation antérieure à l'inclusion</i>	-9.9 [-15.3 ; -4.4]		1.8 [0.4 ; 3.2]	
<i>Utilisation en cours</i>	-8.1 [-12.4 ; -3.8]		1.0 [-0.1 ; 2.1]	
Nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion (\geq 2 vs. <2)	-2.3 [-5.9 ; 1.3]	0.20	-0.5 [-1.4 ; 0.5]	0.34

Légende : *un coefficient positif (négatif) associé à une co-variables indique une évolution plus lente (plus rapide) du DFGe.

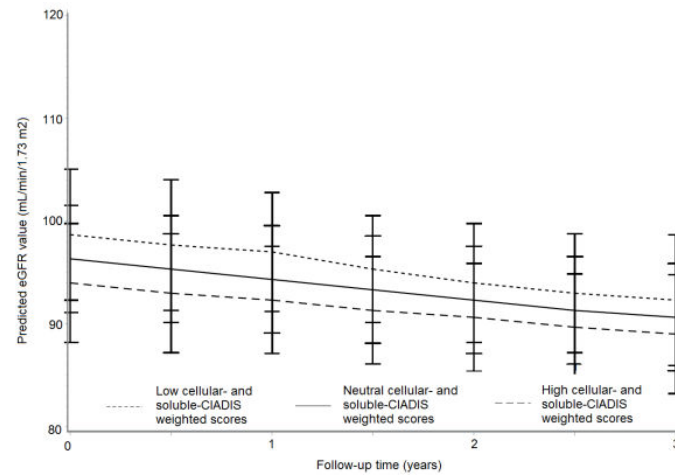
Figure 12. Estimation des trajectoires de DFGe pour un profil spécifique de patients (Homme de 50 ans, présentant au moins 2 comorbidités liées à l'âge à l'inclusion dans CIADIS) en fonction du DFGe à l'inclusion et de l'utilisation de Ténofovir à l'inclusion.

Quelle que soit la valeur de DFGe à l'inclusion

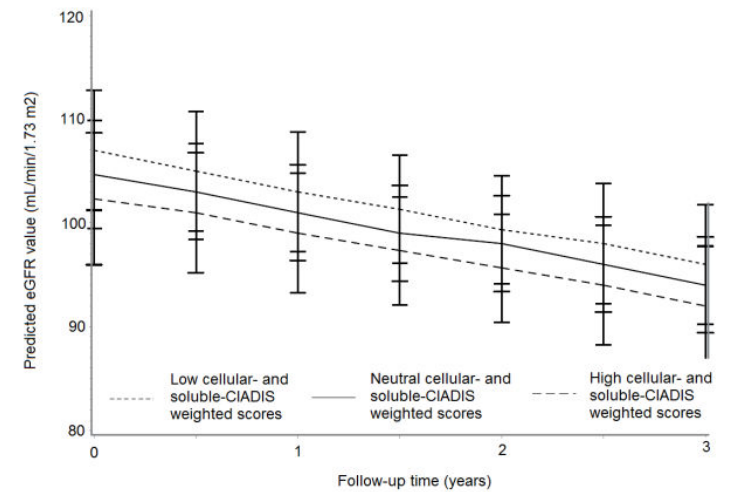
a) *Jamais utilisé de TDF*



b) *Utilisation de TDF antérieure*



c) *Utilisation de TDF en cours*

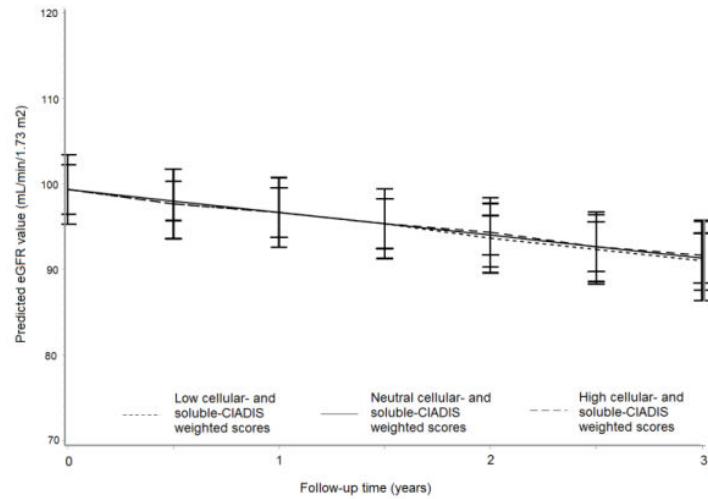


Légende: DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé. TDF, Ténofovir. Les lignes noires représentent les évolutions prédites par le modèle du DFGe pendant les 3 années de suivi en fonction des groupes définis par les valeurs des scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés. Figures a, d et g : Patients n'ayant jamais utilisé de TDF. Figures b, e et h : patients avec utilisation antérieure de TDF. Figures c, f et i : Patients avec TDF au moment de l'inclusion.

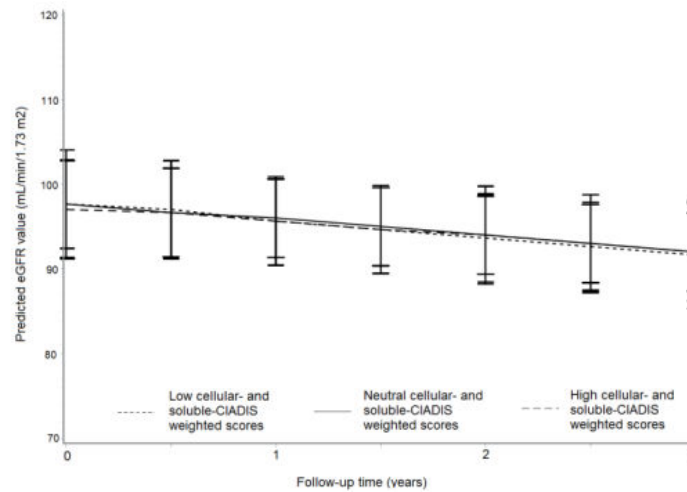
Figure 12. (Suite)

Chez les patients avec un DFG_e ≥ 60 à l' inclusion

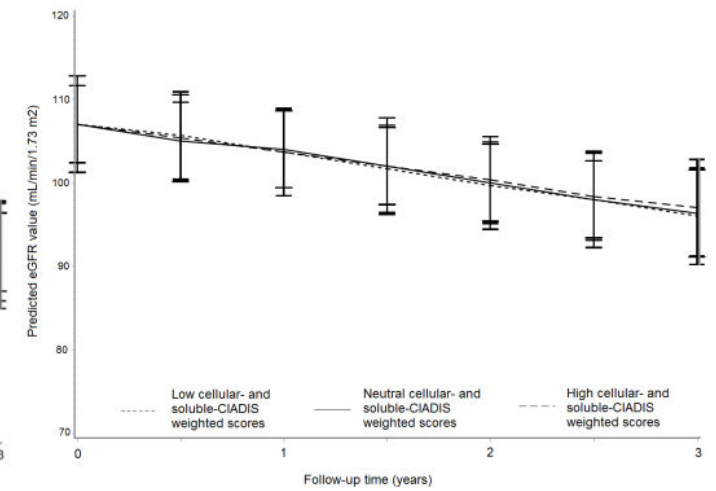
d) Jamais utilisé de TDF



e) Utilisation de TDF antérieure



f) Utilisation de TDF en cours

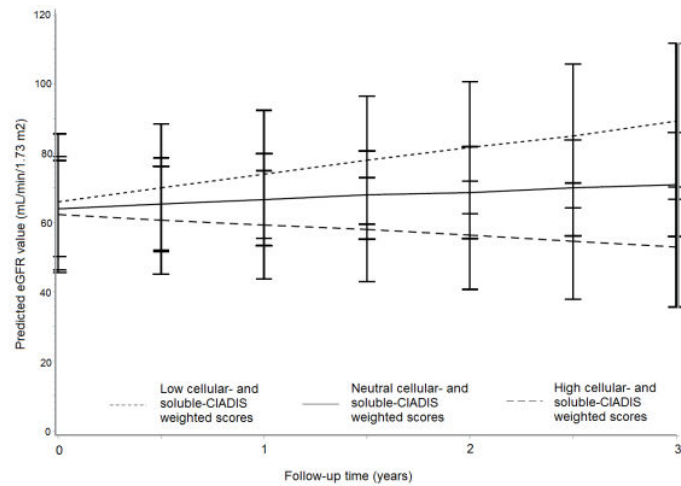


Légende: DFG_e, Débit de Filtration Glomérulaire estimé. TDF, Tenofovir. Les lignes noires représentent les évolutions prédites par le modèle du DFG_e pendant les 3 années de suivi en fonction des groupes définis par les valeurs des scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés. Figures a, d et g : Patients n'ayant jamais utilisé de TDF. Figures b, e et h : patients avec utilisation antérieure de TDF. Figures c, f et i : Patients avec TDF au moment de l'inclusion.

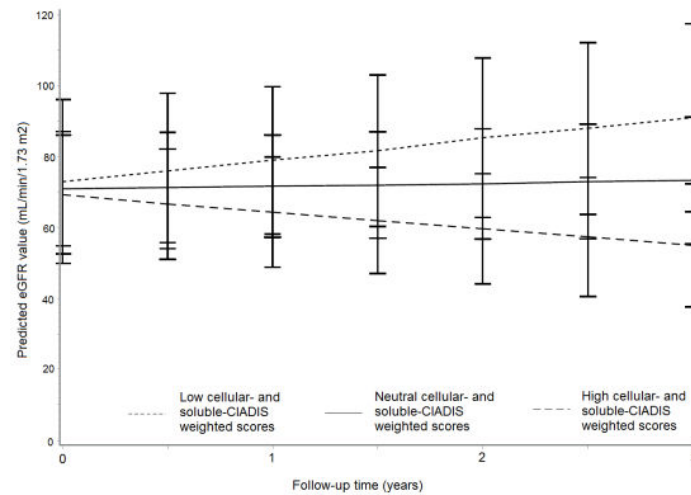
Figure 12. (Suite et fin)

Chez les patients avec MRC (DFGe<60) à l'inclusion

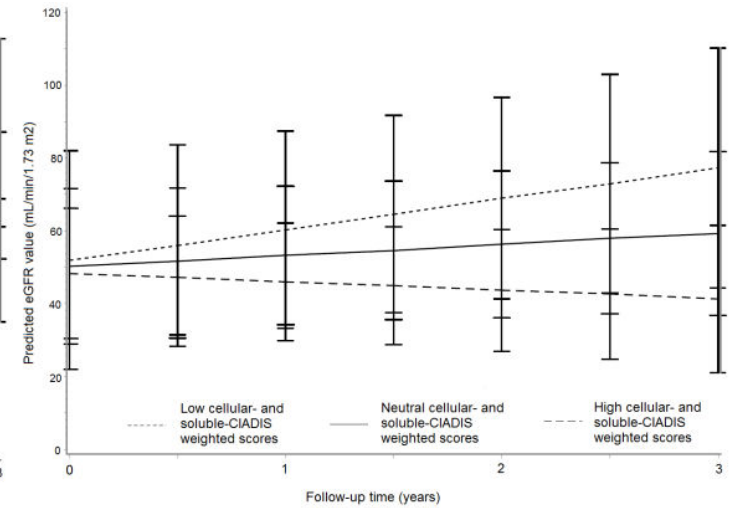
g) Jamais utilisé de TDF



h) Utilisation de TDF antérieure



i) Utilisation de TDF en cours



Légende: DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé. TDF, Tenofovir. Les lignes noires représentent les évolutions prédites par le modèle du DFGe pendant les 3 années de suivi en fonction des groupes définis par les valeurs des scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés. Figures a, d et g : Patients n'ayant jamais utilisé de TDF. Figures b, e et h : patients avec utilisation antérieure de TDF. Figures c, f et i : Patients avec TDF au moment de l'inclusion.

Analyses longitudinales

Tableau 14. Association entre le TNFR1, l'IL-6, le ratio CD4/CD8, le score VACS ou le score IRP, et l'évolution du DFGé pendant 3 ans évaluée par des modèles mixtes linéaires à effets aléatoires ajustés sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et la présence d'au moins 2 comorbidités non liées au VIH à l'inclusion.

Caractéristiques	<i>Effet de la variable sur le DFGé à l'inclusion (mL/min/1.73 m²) [IC 95%]</i>	<i>p</i>	<i>Effet de la variable sur l'évolution du DFGé (mL/min/1.73 m²/ an)* [IC 95%]</i>	<i>p</i>
Modèle 1 : Score CIADIS cellulaire pondéré et TNFR1				
Intercept	139.3 [129.8 ; 148.8]	<0.01		
Temps (/années)			-5.8 [-8.2 ; - 3.4]	<0.01
Score CIADIS cellulaire pondéré (/u)	-0.7 [-1.6 ; 0.1]	0.10	0.1 [-0.1 ; 0.4]	0.19
TNR1 (/u)	0.1 [-0.9 ; 1.0]	0.92	-0.1 [-0.3 ; 0.1]	0.45
Modèle 2 : Score CIADIS cellulaire pondéré et IL-6				
Intercept	64.4 [21.0 ; 107.8]	<0.01		
Temps (/années)			3.4 [-12.6 ; 19.4]	0.66
Score CIADIS cellulaire pondéré (/u)	-0.8 [-1.6 ; 3.3]	0.50	-0.2 [-1.0 ; 0.7]	0.71
IL-6 (/u)	-0.8 [-4.5 ; 2.9]	0.67	-2.3 [-3.6 ; -1.0]	<0.01
Modèle 3 : Ratio CD4/CD8				
Intercept	140.9 [131.9 ; 149.9]	<0.01		
Temps (/années)			-6.1 [-8.5 ; - 3.7]	<0.01
Ratio CD4/CD8 (<1 vs. >=1)	-0.4 [-1.2 ; 0.4]	0.31	0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.34

Tableau 14. (Suite et fin)

Caractéristiques	Effet de la variable sur le DFGe à l'inclusion (mL/min/1.73 m ²) [IC 95%]	p	Effet de la variable sur l'évolution du DFGe (mL/min/1.73 m ² / an)* [IC 95%]	p
Modèle 4 : Score VACS				
Intercept	140.9 [131.9 ; 149.9]	<0.01		
Temps (/années)			-6.1 [-8.5 ; - 3.7]	<0.01
Score VACS (/u)	-0.4 [-1.2 ; 0.4]	0.31	0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.34
Modèle 1 : Score IRP				
Intercept	140.9 [131.9 ; 149.9]	<0.01		
Temps (/années)			-6.1 [-8.5 ; - 3.7]	<0.01
Score IRP (/u)	-0.4 [-1.2 ; 0.4]	0.31	0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.34

Légende : *un coefficient positif (négatif) associé à une co-variables indique une évolution plus lente (plus rapide) du DFGe.

6.1.1.2. Evaluation des modèles

Seul le modèle avec le score IRP avait un AIC plus petit que lorsque cette variable n'était pas présente (AIC=57899). Les modèles intégrant les autres variables avaient un AIC similaire à celui du modèle avec les variables d'ajustement seulement (*Tableaux 13 et 14*).

6.1.1.3. Analyses de sensibilité

Après avoir remplacé la variable d'ajustement « Nombre de comorbidité à l'inclusion » par chacune des comorbidités prises en compte séparément, pouvant être des facteurs de risque forts de la maladie rénale chronique, dans les modèles de l'évolution du DFGe, des résultats similaires ont été trouvés sur la population totale (N=756) (*Annexe G, Tableau 4*). En effet, ni le score CIADIS cellulaire pondéré ni le score CIADIS soluble pondéré ne sont associés à l'évolution du DFGe après ajustement.

6.1.1. Association avec la mortalité

6.1.1.1. Association avec les scores CIADIS pondérés

Au total, 24 décès sont survenus pendant le suivi. Le taux de mortalité était de 0.8 pour 100 PA (IC 95% [0.5 – 1.2]).

Dans les analyses univariées (*Annexe G, tableau 5*), un score CIADIS soluble plus élevé ainsi que des niveaux de TNFR1 et de BAFF/BLYSS plus élevés étaient significativement associés à un risque plus élevé de mortalité toutes causes ($P<0.01$). Des niveaux plus élevés d'IL-6 tendaient à être associés à un risque plus élevé de mortalité ($P=0.05$). Ni le score CIADIS cellulaire ni aucun des marqueurs cellulaires des lymphocytes T incluant le CD8+DR+ n'étaient associés à la mortalité toutes causes.

Dans les analyses ajustées sur le sexe, le stade CDC, le nombre d'autres comorbidités liées à l'âge à l'inclusion et le nombre de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion (*Figure 13*), des niveaux plus élevés de TNFR1 et de BAFF/BLYSS étaient significativement associés à un risque plus élevé de mortalité toutes causes (HR=1.6; IC 95% 1.2-2.1; $P<0.01$). Les scores CIADIS cellulaire et solubles, les niveaux d'IL-6, n'étaient pas associés à la survenue du décès.

6.1.1.2. Association avec les scores VACS, IRP et ratio CD4/CD8

Les scores VACS, IRP, et le ratio CD4/CD8 n'étaient pas associés à la survenue du décès (Figure 13).

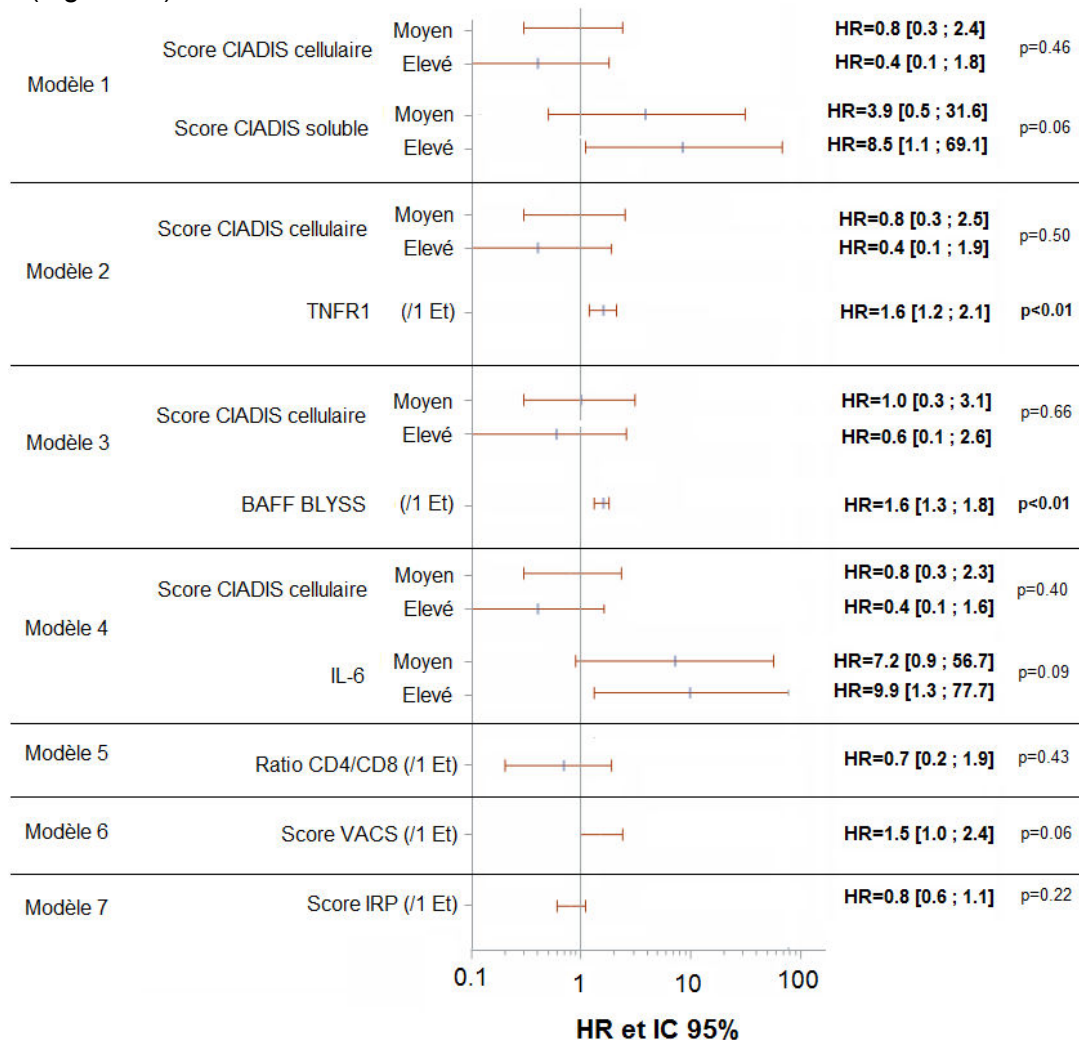


Figure 13. Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à hasards proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de mortalité pendant 3 ans de suivi (N=828).

Légende: HR: Hazard Ratio, p: p-value, Et : Ecart-type. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, sexe, Stades CDC, nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion et le nombre de CD4+ à l'inclusion. Les deux scores CIADIS pondérés et l'IL-6 ont été utilisés en tant que variables catégorielles dans les modèles. Chacune de ces variables a été catégorisée par leur intervalle inter-quartile : Score faible (\leq Q1), score médium (Q1-Q3) et score élevé ($>$ Q3). Pour chacune des variables catégorielles dans ces analyses, la catégorie de référence est celle du « score faible ». TNFR1 et BAFF-BLYSS ont été considérés comme des variables quantitatives.

6.1.1.3. Evaluation des modèles

Tous les modèles présentaient des AUC environ égales à 0.80 ce qui traduit une assez bonne discrimination. En revanche, par rapport au modèle vide (modèle 0), aucun modèle ne

présentait un AUC plus élevé. L'ajout des scores CIADIS pondérés, des marqueurs immunologiques individuels ou des scores VACS, IRP et ratio CD4/CD8, n'améliorait pas la capacité du modèle à discriminer les patients à risque de décès (*Tableau 15*).

Tableau 15. Aires sous la courbe ROC (AUC) non corrigées de chaque modèle de Cox multivariable (figure 11) évaluant l'association entre les marqueurs immunologiques et la survenue du décès.

Modèles de Cox multivariables de la survenue du décès*	AUC
Modèle 0 : Variables d'ajustement seulement	0.79
Modèle 1 : Score CIADIS cellulaire et soluble	0.79
Modèle 2 : Score CIADIS cellulaire et TNFR1	0.80
Modèle 3 : Score CIADIS cellulaire et BAFF-BLYSS	0.79
Modèle 3 : Score CIADIS cellulaire et IL-6	
Modèle 5 : Score VACS	0.79
Modèle 6 : Score IRP	0.80
Modèle 7 : Ratio CD4/CD8	0.79

Légende: AUC : Aire sous la courbe ROC. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination. *Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, Sexe, Stades CDC et durée cumulée passée sous ARV.

7. DISCUSSION

Malgré des traitements antirétroviraux de plus en plus efficaces, la survie des patients infectés a augmenté de plusieurs dizaines d'années par rapport à l'histoire naturelle de l'infection (6,10,11,18) approchant celle des populations non infectées par le VIH (19,20). Les PVVIH développent un plus grand nombre de comorbidités non liées au VIH à un âge plus jeune (109) comparé à la population générale. Même chez les personnes arrivant à maintenir durablement une charge virale indétectable, des niveaux anormaux de marqueurs immunologiques d'activation, d'inflammation et de sénescence persistent.

Combinaison des marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence dans les scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés

La première analyse, réalisée sur 828 patients inclus dans la sous-étude CIADIS nous a permis de définir deux scores pondérés : le score CIADIS cellulaire (8 marqueurs cellulaires d'activation lymphocytaire T, d'immuno-sénescence et de maturation) et le score CIADIS soluble (12 marqueurs solubles de l'activation et de l'inflammation). Ces deux scores CIADIS pondérés étaient indépendants, ce qui est illustré par la très faible corrélation entre les biomarqueurs solubles et cellulaires. Contrairement aux marqueurs cellulaires T très corrélés entre eux, les marqueurs solubles présentaient des corrélations beaucoup plus faibles. Cette absence de corrélation entre les deux types de biomarqueurs soutient l'hypothèse que l'activation/immuno-sénescence lymphocytaire T d'une part, et l'inflammation d'autre part, ne mesurent pas la même voie biologique et qu'il existerait donc deux voies distinctes, l'une passant par le processus inflammatoire et l'autre par le processus d'activation et de sénescence. La définition de scores CIADIS pondérés illustre bien cette hypothèse. En effet, le score soluble est construit avec les marqueurs de l'activation de différentes populations cellulaires (Lymphocytes B/ BAFF-BLYSS, LT et les plaquettes/sCD40L, polynucléaires neutrophiles/MPO, monocytes/sCD163, sCD14 et l'IL-6, coagulation/D-dimères, adhésion/sCD54 et inflammation/CRP, IL-18, sTNFR1 et IP10) alors que le score CIADIS cellulaire est représenté exclusivement de l'activation, de l'immuno-sénescence et de la maturation des LT. Parmi ces marqueurs, le TNFR1 et le pourcentage des lymphocytes T CD8+DR+ étaient les biomarqueurs contribuant le plus au score CIADIS soluble pondéré et au score CIADIS cellulaire pondéré, respectivement.

Nos résultats sont différents de ceux retrouvés dans d'autres études s'intéressant à identifier des profils de patients définis par la combinaison de marqueurs cellulaires et solubles. Dans l'étude de Psomas et al. (366), 68 mesures de marqueurs de l'activation et de l'inflammation ont été mesurés chez 120 PVVIH âgés de 57 ans en médiane, avec suppression de charge virale depuis 9 ans et sous traitement ARV. Ces marqueurs ont été

combinés dans deux classifications hiérarchiques ascendantes (CAH) permettant l'identification de 5 profils de patients. Ces profils étaient définis par une combinaison des marqueurs des LT CD4+ et CD8+ (CD38, HLA-DR, CD279, CD57), des LB (IgG, IgA et IgM sériques), des cellules NK (HLA-DR, CD69), des monocytes (CD14 et CD163 solubles), de l'activation endothéliale (sEPCR et tPA) et par les marqueurs de la coagulation et de l'inflammation (sTNFR1, CRP, CD64, D-dimères). Ces profils étaient définis par des niveaux plus élevés des LT CD8+ CD45RA-CD27+ (profil 1), de sTNFR1 (profil 2), de cellules NK activés (profil 3), des LT CD4+CD38 (profil 4) et enfin par des niveaux plus élevés des marqueurs de l'activation monocyttaire sCD163 pour le profil 5. Ces 5 profils mixaient les marqueurs cellulaires et les marqueurs solubles contrairement à notre étude où nous avons une distinction franche entre les marqueurs cellulaires (score CIADIS cellulaire pondéré) et les marqueurs solubles (score CIADIS soluble pondéré). Cette différence pourrait être expliquée par le fait que les méthodes statistiques utilisées étaient différentes entre les deux études. En effet, même si l'ACP et la CAH sont très liées, ces deux méthodes ne répondent pas à la même question. La CAH permet plutôt de classer les variables dans des groupes sans forcément prendre en compte les corrélations qui existent entre elles ce qui pourrait expliquer que les marqueurs cellulaires et solubles soient mixés dans cette étude alors que l'ACP permet d'avoir plus d'informations sur la structure du jeu de données et de comprendre la façon dont les biomarqueurs interagissent, ce qui était le but de notre étude. De plus, dans l'étude de Psomas et al., les distances entre les variables et les patients ont été mesurées en utilisant des corrélations et des distances euclidiennes supposant que les variables immunologiques suivent une relation linéaire. Dans notre étude, nous avons plutôt choisi d'utiliser des corrélations de Spearman en faisant les calculs sur les rangs des biomarqueurs cellulaires et solubles l'hypothèse de linéarité de ces marqueurs n'était pas vérifiée dans notre jeu de données. Cependant, nous avons également réalisé une CAH à partir l'ACP qui nous a permis d'identifier trois classes de patients nous permettant de consolider les résultats trouvés par l'ACP (résultats non présentés) : la première classe était définie par des marqueurs cellulaires de l'activation et de l'immuno-sénescence élevés, et des marqueurs cellulaires de maturation et solubles faibles, la classe 2 était définie uniquement par des marqueurs solubles d'activation et d'inflammation élevés et la troisième classe était définie par des faibles niveaux des marqueurs cellulaires et solubles. Ces résultats confirmaient bien ce que l'on a retrouvé dans l'ACP, à savoir qu'il y avait une opposition entre les marqueurs cellulaires de l'activation, d'immuno-sénescence, et ceux de maturation, et aucune association avec les marqueurs solubles. Enfin, les niveaux de certains marqueurs d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence sont également différents dans les deux populations d'étude. Par rapport à l'étude de Psomas et al., nous avons trouvé des niveaux plus élevés des LT CD8+ sénescents (27% vs 18%) et du sCD163

(451 vs 279 ng/ml), et des niveaux moins élevés des LT CD8+DR (35% vs 45%) et du sTNFR1 (0.2 vs 0.9 ng/ml). Il est possible que ces différences d'activation, de sénescence et d'inflammation dans ces deux populations pour certains biomarqueurs jouent un rôle sur la façon dont ils sont combinés.

Une autre étude s'est intéressée à la combinaison des biomarqueurs. C'est l'étude de Abraham et al.(215) qui a identifié un profil inflammatoire à la fois chez les personnes non infectées et chez les PVVIH en combinant 12 marqueurs solubles de l'inflammation (CRP, sTNFR2, IL-2, sgp130, sCD27, IP-10, TNFalpha, sCD14, IL-8, IL-10 et CCL2). Dans ce profil, le marqueur présentant la plus forte contribution était le sTNFR2 (0.90) ce qui est concordant avec la voie du TNF mise en évidence dans notre étude (sTNFR1, composant majeur du score CIADIS soluble). Dans cette étude, les marqueurs solubles à intégrer ont été choisis comme étant susceptibles d'être associés à la fonction rénale chez les PVVIH ou dans la population générale par rapport aux données de la littérature. Dans l'étude CIADIS, nous avons choisi des marqueurs solubles représentant différentes populations cellulaires (LB, PNN, monocytes, LT, coagulation, adhésion, inflammation). De plus, l'identification des profils de patients dans l'étude est axée sur la comorbidité rénale, ce qui n'est pas le cas avec notre étude qui a permis l'identification des scores en dehors de toute comorbidité spécifique.

Une des limites de notre étude est le fait que nous ne disposons que d'une mesure des marqueurs cellulaires et solubles par patient. Néanmoins, dans l'étude de Gandhi et al. (367), il a été montré que 48 semaines après l'initiation du traitement ARV, l'évolution de l'activation des LT CD4+ et CD8+ se stabilisait. De plus, dans un de nos précédents travaux non publié, réalisé à partir de la sous-étude ACTHIV (53) qui mesurait les marqueurs cellulaire de l'activation des LT CD4+ et CD8+, nous avons montré que l'évolution des LT CD8+DR+ et CD4+DR+ étaient stables au cours des 2 ans de suivi, chez 85 patients co-inclus dans les sous-études ACTHIV et CIADIS, 2 ans avant l'inclusion dans CIADIS.

Associations entre les scores CIADIS pondérés et les comorbidités non liées au VIH

Multimorbidité, survenue d'une nouvelle comorbidité et du décès

Nous avons montré une association significative entre le score CIADIS cellulaire pondéré et la multi-morbidité ainsi qu'avec le risque de développer une nouvelle comorbidité liée à l'âge. Lorsque ce score CIADIS cellulaire était remplacé par la variable « pourcentage de lymphocytes T CD8+DR+ », celle-ci présentait également une forte association avec la survenue d'une nouvelle comorbidité non liée au VIH. En revanche, aucune association n'a été trouvée entre un profil cellulaire défini soit par le score CIADIS cellulaire soit par les

marqueurs cellulaires pris en compte séparément, et la survenue du décès. Concernant les marqueurs solubles, seul des niveaux plus élevés du TNFR1, remplaçant le score CIADIS soluble, étaient associés significativement à la multimorbidité et à la survenue du décès. Ni le score CIADIS soluble ni les autres marqueurs solubles pris en compte séparément n'étaient associés à la multimorbidité ou à la survenue d'une nouvelle comorbidité quelle qu'elle soit. Néanmoins, nous pouvions observer une tendance d'association entre les niveaux les plus élevés du score CIADIS soluble pondéré et la mortalité ($p=0.06$).

Plusieurs études ont publié des résultats hétérogènes concernant l'association entre les marqueurs de l'inflammation et les comorbidités non liées au VIH ou la mortalité (140,281,368). Nos résultats sont en partie discordants avec certaines études montrant que certains biomarqueurs pouvaient être associés aux comorbidités à l'ère des traitements actuels. Contrairement à notre étude, l'étude de Tenorio et al. (93) a montré dans une étude cas-témoin chez des PVVIH ayant une charge virale indétectable que des niveaux plus élevés des marqueurs solubles (IL-6, sTNFR-I et -II, sCD14, d-dimères) étaient associés à la présence d'au moins un évènement non lié au VIH (infarctus du myocarde, AVC, cancer non lié au VIH ou infection bactérienne grave non liée au VIH) que ce soit avant la mise sous ARV, dans l'année suivant l'initiation au traitement ARV ou à la visite précédant l'évènement. De plus, cette étude a montré qu'il n'existait aucune association entre les marqueurs de l'activation et de l'immuno-sénescence des LT (LT CD4+ et CD8+ DP, LT CD4+ et CD8+ CD57+28-) et les évènements non liés au VIH. Dans l'étude de Grund et al.(369), il a également été montré que les marqueurs solubles tels que des niveaux plus élevés de l'IL-6 et des D-dimères étaient associés à la survenue d'un évènement non lié au VIH ou du décès chez des PVVIH avec suppression de la charge virale et sous traitement ARV depuis 5 ans en médiane. La définition utilisée du critère de jugement principal pourrait expliquer les différences de résultats que l'on retrouve entre ces deux études et la nôtre. En effet, nous définissons la multimorbidité par la présence d'au moins 3 évènements parmi 6 comorbidités non liées au VIH (diabète, maladies cardiovasculaires, troubles du SNC, cancers, HTA et dyslipidémies biologiques) alors que dans l'étude de Tenorio et al., ils regardent la présence d'au moins 1 évènement parmi les cancers, l'infarctus du myocarde, l'AVC et les infections bactériennes et dans l'étude de Grund et al., c'est la survenue du 1er évènement non lié au VIH (cardiovasculaire, troubles de la fonction rénale, cirrhose, cancer non lié au VIH ou décès) qui est pris en compte. De plus, les caractéristiques des patients sont différentes dans ces travaux, principalement lorsque l'on regarde la méthode de prise en compte des biomarqueurs. D'une part, les patients inclus dans les deux études précédentes étaient traités depuis moins longtemps que les patients inclus dans CIADIS (3 ans ou 5 ans en médiane vs 13 ans, respectivement) et étaient plus jeunes (45 ou 42 ans vs 51 ans, respectivement). Le délai depuis la première sérologie positive VIH était également moins

long pour l'étude de Grund et al. (7 ans en médiane vs 13 ans dans CIADIS). De plus, un point qui pourrait également jouer un rôle important dans la différence de résultats observés entre notre étude et celles-ci pourraient être le moment de la mesure des marqueurs immunologiques. En effet, dans ces deux études, les biomarqueurs ont été mesurés avant la mise sous traitement, 1 an après l'initiation des ARV et à la visite précédant l'évènement (le délai médian de survenue d'un évènement non lié au VIH étant de 3 ans) pour l'étude de Tenorio et al. et environ 5 ans après l'initiation du traitement ARV pour l'étude de Grund et al., donc dans un délai beaucoup plus court après l'initiation des ARV par rapport à notre étude où les biomarqueurs ont été mesurés 13 ans en médiane après l'initiation d'un traitement ARV. Enfin, et c'était notre hypothèse de travail, il est possible que des voies biologiques différentes (illustrées par des biomarqueurs différents) entrent en jeu en fonction des différentes comorbidités.

Concernant le survenue du décès, nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature qui ont montré qu'il existait une forte association entre l'inflammation (IL-6, sTNFR-I et -II, sCD14, d-dimères) et la mortalité chez les PVVIH. L'étude de Tenorio et al. (93) a montré que les marqueurs solubles (IL-6, sTNFR-I et -II, sCD14, d-dimères) étaient associés à la survenue du décès ce qui n'était pas le cas des marqueurs cellulaires. L'étude de Sandler et al.(370) a montré que les plus hauts niveaux de sCD14 étaient un facteur prédictif de la mortalité chez les PVVIH (OR=8). L'identification de nouveaux biomarqueurs associés à la mortalité dans cette population continue à revêtir un intérêt. C'est le cas du marqueur soluble de la suppression de la tumorigénicité 2 (sST2), récepteur de l'IL-33 impliqué dans plusieurs maladies immunes et inflammatoires, récemment montré associé à un pronostic moins bon de défaillance cardiaque (371,372) et dont des niveaux plus élevés ont été reportés chez les PVVIH par rapport à la population générale (373,374). L'étude de Thiébaud et al. a montré que le sST2 était un puissant facteur prédictif de la mortalité chez les PVVIH sous traitement ARV efficace inclus dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine puisque le risque de décès était augmenté de 21% chez les patients présentant des niveaux de ST2 plus élevés de 10.0 ng/mL en lien avec notre équipe, sur les patients inclus dans CIADIS. De plus la capacité prédictive de ce marqueur était confirmée lors d'une validation externe avec un c-index qui passait de 0.804 sans ST2 à 0.811 avec ST2. Cependant, il paraît nécessaire de réaliser des études supplémentaires afin d'étudier le rôle pronostique de ce marqueur dans des populations de PVVIH plus diversifiées.

Présence et survenue des comorbidités spécifiques

Dans notre large évaluation, le score CIADIS cellulaire indépendamment du TNFR1 et le score CIADIS soluble indépendamment de toutes les autres variables étaient significativement associés à la MRC.

Nos résultats sont concordants avec Abraham et al. qui montre que des niveaux plus élevés des marqueurs solubles (sTNFR2, sIL2 α , sgp130, sCD27 and sCD14) étaient significativement associés à la dysfonction rénale chez les hommes infectés par le VIH dans une étude transversale (375). De plus en plus de résultats sont en faveur d'un risque de dysfonction rénale augmenté chez les patients infectés par le VIH. Nous avons trouvé une diminution significative du DFGe de 3.1 ml/min/1.73 m² par an dans la population totale et de 3.2 ml/min/1.73 m² chez les patients avec un DFGe \geq 60 à l'inclusion. Chez les patients présentant une MRC, le DFGe était stable en moyenne au cours du temps dans l'analyse brute mais diminue chez les patients avec un profil élevé des scores CIADIS cellulaire et soluble. Ces résultats sont en accord avec une précédente étude de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine montrant qu'une MRC survient presque toujours chez les patients avec un DFGe à baseline compris entre 60 et 80 mL/min/1.73 m² avec un déclin annuel du DFGe de 9.0 ml/min/1.73 m² chez ceux progressant jusqu'à la MRC (376).

Le score CIADIS soluble pondéré était significativement associé à l'évolution du DFGe chez les patients présentant une MRC à l'inclusion mais pas chez ceux présentant un DFGe \geq 60 suggérant que l'inflammation chronique du système immunitaire pourrait avoir un impact sur l'évolution de la fonction rénale surtout chez les patients infectés par le VIH présentant une dysfonction rénale avancée. Nos résultats sont similaires lorsque l'on considère d'autres facteurs de risque connus tels que la pression sanguine, le diabète mellitus et l'hyperlipidémie qui sont tous associés à la MRC. Ces caractéristiques sont importantes à prendre en compte dans la gestion des soins, étant donné la forte prévalence des patients sous ARV, dont certains sont connus pour leur toxicité rénale.

Nos résultats sont comparables à ceux publiés par Morlat et al. chez des patients issus de la même cohorte ANRS CO3 (376) : une plus grande proportion de MRC chez les femmes infectés par le VIH comparé aux hommes infectés, plus souvent que chez les patients non infectés par le VIH. Les femmes ont également de plus fortes incidences de MRC chez celles qui sont infectées par le VIH. En effet, les différences de masse musculaire entre les hommes et les femmes peuvent être plus faibles chez les personnes infectées à cause de sarcopénies plus fréquentes (377). Conformément à d'autres études de cohorte montrant un effet délétère du TDF sur la fonction rénale, nous avons trouvé une association significative entre la pré-exposition au TDF et la présence de MRC à l'inclusion (40,214,229,231). Nous avons observé que les patients infectés par le VIH présentant une MRC recevaient significativement moins souvent de traitements contenant du TDF. Ces résultats sont

possiblement liés au fait que les patients ayant un DFGe compris entre 60 et 80 ml/min/1.73 m² sont soumis à des contrôles plus stricts de certains facteurs de risque de MRC (par exemple, une pression sanguine élevée, la présence diabète ou d'hyperlipidémie) et que l'utilisation du TDF n'est pas recommandée dans cette situation.

Un score CIADIS soluble pondéré élevé, un taux élevé de TNFR1, des pourcentages élevés de LT CD4+DR+ et de LT CD4+CD57+CD28- étaient associés à la présence des maladies cardiovasculaires. Seul le pourcentage de lymphocytes T CD4+DR+ étaient associés à la survenue des maladies cardiovasculaires. Nos résultats concordent avec de nombreuses études qui montrent qu'une augmentation des marqueurs de l'inflammation, de la coagulation et de la sénescence des lymphocytes T étaient associés à l'athérosclérose, au même titre que les marqueurs d'activation des lymphocytes T (167). L'étude de Longenecker et al. (170) a montré que des niveaux plus élevés de TNFR1 étaient associés à l'épaisseur de l'intima-média carotidienne ($p < 0.01$), et que des pourcentages plus élevés des lymphocytes T CD8+CD38+HLA-DR+ étaient associés à la plaque carotidienne comparé aux patients sans plaque (31% (24, 41%) vs. 23% (20, 29%), respectivement, $p = 0.046$). Des résultats similaires ont été trouvés dans l'étude de Kaplan et al. (162,169) qui ont montré qu'après ajustement, des niveaux plus élevés des lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés ainsi que des niveaux plus élevés des lymphocytes T CD8+ sénescents étaient associés à une prévalence plus élevée des lésions de l'artère carotide mais pouvaient également être considérés comme des marqueurs prédictifs.

Nous avons également trouvé que le TNFR1 était associé à la présence du diabète mais pas à sa survenue. Dans l'étude de Capeau et al. (185), il y avait une tendance d'association entre des niveaux plus élevés de sTNFR1 et les cas de diabète incident (HR= 4.72 IC95% [1.44–15.5]). Des résultats similaires ont été trouvés dans l'étude de Brown et al. (201). Les sujets avec des niveaux plus élevés de sTNFR1 étaient associés à la présence de diabète après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels (OR= 23.2 [IC 95% 1.28–423], $p=0.03$). Ces résultats sont cohérents avec les études montrant que les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, pouvaient induire des résistances à l'insuline (203) suggérant une activité précoce du TNFR1 dans la pathogenèse du diabète chez les personnes infectées par le VIH (202).

Seuls le score CIADIS cellulaire pondéré et les lymphocytes T CD4+DR+ étaient associés aux dyslipidémies biologiques mais pas le score CIADIS soluble pondéré ni les marqueurs d'inflammation pris en compte séparément. Contrairement à notre étude, les travaux de Psomas et al. (366) ont montré qu'un profil inflammatoire défini en partie par des niveaux de TNFR1 élevés, était associé avec trois conditions du syndrome métabolique :

l'hypertriglycéridémie, la lipodystrophie et l'hyperinsulinémie Les profils définis par les marqueurs cellulaires de l'activation n'étaient pas associés aux troubles métaboliques.

Enfin, dans notre étude, les cancers, l'hypertension artérielle et les troubles dégénératifs du SNC n'étaient associés à aucun score CIADIS pondéré, ni aucun marqueur cellulaire ou soluble pris en compte séparément. Nos résultats diffèrent de ceux trouvés par la plupart des études qui montrent que les voies d'inflammation et de coagulation sont associées au risque de cancer chez les PVVIH. Dans l'étude de Borges et al.(281), le risque de développer un cancer était associé à des niveaux plus élevés d'IL-6 (HR=1.4, P < 0.01), de CRP (HR=1.2, P <0.01) et des D-Dimères (HR 1.2, P = 0.03) même si les HR étaient très faibles. Les différences retrouvées entre notre étude et celle de Borges et al. pourraient être expliquées par le fait que la population d'étude était plus jeune que dans notre étude (45 en moyenne vs. 51 ans), avait un niveau plus faible de CD4+ (<500 cellules/mm³) et presque 30% de la population d'étude présentait une charge virale indétectable. De plus, le nombre de cancers incidents était relativement faible (n=31) dans notre étude comparé à celui des patients inclus dans l'étude de Borges et al. (n=162). Ce faible nombre pourrait limiter la puissance statistique des analyses et pourrait expliquer que nous ne trouvions aucune association concernant les troubles dégénératifs du SNC et les cancers dans notre étude. De plus, l'étude de Imp et al.(378) a montré que chez les PVVIH avec suppression de la charge virale inclus dans l'étude « Women's Interagency HIV Study » (WIHS), des niveaux plus élevés de sCD163 étaient associés à des performances cognitives moins bonnes par rapport aux patientes non infectées ($\beta=-0.31$, $p<0.001$), de même que des niveaux plus élevés de sCD14 étaient associés à de moins bonnes fonctions exécutives ($p<0.01$). Outre le fait que le nombre de cas incidents de patients présentant un trouble dégénératif du SNC au cours du suivi est très faible dans notre étude (N=30), la définition du critère de jugement principal est différente (troubles neurodégénératifs ne reposant que sur les codes CIM-10 dans notre étude vs performances cognitives reposant sur des tests cognitifs dans l'étude de Imp et al.) et notre population d'analyse était différente de celle de l'étude WIHS. En effet, dans cette étude, les patients sont plus jeunes (48 ans en médiane), avaient plus fréquemment un nombre de CD4+<500 cellules/mm³ et avaient plus fréquemment une charge virale détectable que les patients de notre étude suggérant un moins bon contrôle de l'infection par le VIH. Il semble donc pertinent que les niveaux d'activation et d'inflammation soient plus élevés chez ces patients et que les monocytes puissent migrer alors plus facilement dans le CSF (379).

Tous ces résultats soutiennent l'hypothèse que différents profils d'activation, d'inflammation et de sénescence sous-jacents et différentes voies biologiques pourraient être impliqués dans le développement de différentes comorbidités non liées au VIH, et semblent aller dans le sens d'une impossibilité d'identifier un marqueur universel pour toutes les comorbidités.

En conclusion, le score CIADIS cellulaire pondéré ainsi que les marqueurs cellulaires sont plutôt associés à la multimorbidité et à la survenue d'une nouvelle comorbidité quelle qu'elle soit. Cependant lorsque l'on regarde comorbidité par comorbidité, on voit que le profil d'activation, d'inflammation et d'immuno-sénescence sous-jacent est différent. Par exemple, seul le score CIADIS soluble pondéré est associé à la présence de MRC indépendamment du score CIADIS cellulaire pondéré et des autres facteurs de risque connu de la MRC, et est également associé à une diminution plus rapide de la fonction rénale chez les patients présentant déjà une MRC à l'inclusion. Ce qui n'est pas le cas pour d'autres comorbidités comme les dyslipidémies ou les maladies cardiovasculaires pour lesquelles on retrouve également une association avec des profils d'activation lymphocytaire et d'immuno-sénescence. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que des différences dans les profils d'activation, de sénescence et d'inflammation sous-jacents pourraient être impliqués dans le développement de différentes autres comorbidités non liées au VIH.

Particularité du TNFR1

Nous avons montré une particularité concernant le TNFR1, fortement associé à un risque plus élevé de comorbidités non liées au VIH (toutes comorbidités confondues mais également cardio-vasculaire et diabète) ainsi qu'à un risque plus élevé de mortalité.

Nos données suggèrent que le TNFR1 pourrait être un marqueur important à prendre en compte lors de l'étude des comorbidités. En effet, à tous les stades de l'infection VIH, des niveaux élevés de TNF-alpha et de récepteurs au TNF-alpha peuvent être détectés dans le plasma (380,381). Dans la littérature, chez les PVVIH contrôlés, des niveaux élevés de TNFR1 étaient associés à la plupart des comorbidités non liées au VIH, à la fragilité et à la mortalité (50,93,174,185,215,382). Par conséquent, les inhibiteurs du TNF ainsi que les thérapies associées pourraient être utiles dès lors que l'infection par le VIH est caractérisée par un processus d'inflammation. Déjà, à la fin des années 90, l'utilisation de la thalidomide, un inhibiteur du TNF, a été utilisée dans un essai contre placebo pour réduire le taux des marqueurs d'inflammation, dont les cytokines et le TNF sérique chez des hommes asymptomatiques infectés par le VIH présentant des niveaux d'activation élevés et un nombre de LT CD4+ > 400 cellules/mm³. Aucune réduction significative du TNFalpha et du TNFR1 n'a été obtenue (383), dans un contexte où 7 patients sur 10 ont stoppé le traitement à cause des effets secondaires (fatigue). Récemment, dans un modèle sur le cancer du sein, il a été montré que l'adalimumab, un inhibiteur du TNF-alpha pouvait induire des modifications épigénétiques au niveau des cellules subissant une sénescence, contribuant ainsi à la diminution des effets causés par le SASP (384). A ce stade, il ne peut être conclu que l'utilisation des traitements anti-TNF en routine chez les PVVIH pourrait réduire

l'activation et l'inflammation. Des essais supplémentaires seraient nécessaires afin de préciser l'effet exact de ces anti-TNF.

Les stratégies mises en place actuellement pour limiter l'activation immunitaire et l'inflammation afin de prévenir la survenue de comorbidités non liées au VIH ne sont que peu fructueuses comme on le voit avec le problème des effets secondaires du Thalidomide (383). D'autres traitements ont également été évalués. De nombreuses études ont évalué l'effet des statines sur l'inflammation et l'activation chez les PVVIH (385–390). C'est le cas de l'essai clinique randomisé SATURN-HIV évaluant l'effet de la rosuvastatin vs. placebo chez des PVVIH sous traitement ARV, une plus forte diminution de l'activation monocyttaire (sCD14) et des LT CD4+ et LT CD8+ a été montrée dans le groupe « Rosuvastatin » (391,392). Cependant, peu d'études ont évalué le lien entre l'utilisation de ces statines et la diminution des maladies cardiovasculaires non liées au VIH et d'autres comorbidités non liées au VIH. D'autres thérapies comme l'aspirine ou le vanglociclovir (393–396) ont été évaluées afin de diminuer la morbi-mortalité chez les PVVIH. La publication récente de Ridker et al. (397) a montré dans un essai contre placebo que l'utilisation du Canakinumab, anti-inflammatoire ciblant l'IL1-beta, menait à une réduction significative du taux d'évènements cardiovasculaires indépendamment du niveau de lipides, par rapport au bras placebo.

L'identification de biomarqueurs associés à une comorbidité, dans un but interventionnel sur la voie de signalisation où intervient ce biomarqueur, peut être considérée comme un champ d'avenir. Néanmoins, d'autres essais cliniques et études sur les mécanismes biologiques seraient nécessaires afin d'étudier l'effet à long terme de ces thérapies en termes de bénéfices et de "safety" pour réduire la survenue des comorbidités non liées au VIH.

Comparaison des scores CIADIS pondérés avec le ratio CD4/CD8, le score VACS et le score IRP

Afin de comparer les scores CIADIS pondérés à la littérature et notamment à des variables et des scores référencés dans la littérature pour être associés aux comorbidités et à la mortalité chez les PVVIH, nous avons analysé l'association entre le ratio CD4/CD8, le score VACS et le score IRP avec la présence et la survenue des comorbidités non liées au VIH ainsi qu'à la mortalité.

Ratio CD4/CD8

La plupart des études ont montré que le ratio CD4/CD8 n'est pas normalisé chez les patients sous traitement antirétroviral malgré un nombre de CD4+ normal. Ce phénomène est principalement lié à l'expansion des lymphocytes T CD8+ activés spécifiques du VIH. Le ratio CD4/CD8, un marqueur de l'activation immunitaire chronique adaptative facilement disponible, a été considéré dans de précédentes études comme un facteur de prédiction de la morbidité chez les patients VIH sous traitement. L'étude de Caby et al. a montré très récemment que seulement un tiers des personnes infectées par le VIH atteignait une restauration du ratio CD4/CD8 avec une charge virale contrôlée après 8 ans (398).

Dans notre population de patients, nous avons trouvé qu'un ratio CD4/CD8<1 était associé à un risque plus élevé de développer une nouvelle comorbidité non liée au VIH mais pas au risque de décès toutes causes ni à la présence de multi-morbidité à l'inclusion. Un ratio CD4/CD8<0.3 est indépendamment associé à un risque élevé d'évènements cliniques non liés au VIH ou de décès comparé à un ratio supérieur à 0.45 (399). Par ailleurs, une inversion du ratio CD4/CD8 a été récemment montrée comme étant significativement associée à un DFGe plus faible (400). Ces résultats sont concordants avec une autre étude qui a montré qu'un ratio plus faible était associé à un risque de détérioration de la fonction cognitive chez les PVVIH et ce, dès le début de l'infection, indépendamment de la charge virale, du statut thérapeutique et de l'âge à l'inclusion (401). Menozzi et al ont montré, dans une population comparable à la nôtre, que le ratio CD4/CD8 n'était pas associé à la multi-morbidité (402). Dans cette étude, le seuil du ratio CD4/CD8 était défini à 0.8 ce qui est plus bas que le seuil considéré dans notre étude (ratio CD4/CD8 <1) ce qui pourrait expliquer en partie les différences de résultats entre nos deux études.

Concernant la fonction rénale, nous n'avons trouvé aucune association entre le ratio CD4/CD8 et la MRC. Contrairement à notre étude, l'étude de Serrano-Villar et al. a montré qu'une inversion du ratio CD4/CD8 était associée à un DFGe plus faible chez des PVVIH en suppression virale sous traitement ARV. Les différences entre nos résultats et ceux de précédentes études pourraient être essentiellement expliquées par le fait que la MRC n'était pas définie comme un DFGe <60 confirmé par 2 mesures consécutives contrairement à notre étude rendant ainsi difficile la comparaison entre les deux études.

Concernant la survenue des autres comorbidités, seuls des associations entre le ratio CD4/CD8 et le risque de survenue d'HTA et de dyslipidémies biologiques a été montré chez nos patients. Contrairement à notre étude, des travaux récents ont montré qu'un ratio CD4/CD8 plus faible ou inversé était indépendamment associé à un risque de CVD (179) et à une augmentation de l'IMT (180). Hema et al. (403) ont récemment publié à partir de la cohorte APROCO/COPILOTE que le ratio CD4/CD8 était associé aux cancers non liés au SIDA mais qu'il n'ajoutait pas de valeur pronostique supplémentaire quand il était pris en

compte avec le nombre de lymphocytes T CD4+. Il convient de remarquer qu'à l'inclusion de la cohorte APROCO/COPILOTE, les patients étaient beaucoup plus jeunes que dans notre population d'étude (36 ans vs 51 ans), que la médiane du ratio CD4/CD8 était plus faible (0.3 vs 0.9), que 45% des patients étaient naïfs de traitement ARV au moment de leur inclusion et que tous les patients ne présentaient pas une charge virale indétectable. De plus, dans notre étude, l'incidence des cancers était beaucoup plus faible (1 cas/100PA vs. 7 cas/100PA). Il se pourrait que les différences des caractéristiques de nos populations ajouté à un nombre de cancers incidents beaucoup plus faible dans notre étude limite la puissance statistique et nous empêche de trouver une association significative entre le ratio CD4/CD8 et les cancers.

Il apparait donc que la restauration d'un ratio >1 devient très importante, d'autant plus qu'il a été montré que l'initiation immédiate du traitement ARV quel que soit le niveau des CD4+ était bénéfique chez ces patients, avec une réduction du risque de comorbidités de 57% chez les patients ayant été mis sous ARV immédiatement (CD4 $>$ 500 cellules/ml) comparé aux patients mis sous ARV lorsque les CD4+ descendaient au-dessous de 350 cellules/ml suggérant qu'un ratio CD4/CD8 faible était un facteur prédictif plus puissant du risque de développer des comorbidités que le nombre de CD4+ après ajustement sur la charge virale (348).

Score VACS et IRP

Pour nous comparer à la population PVVIH, nous avons évalué l'association entre le score VACS et les comorbidités non liées au VIH ainsi que la mortalité. Le score VACS qui a été construit de manière spécifique pour étudier une augmentation du risque de mortalité toutes causes chez les patients infectés par le VIH présentant un score VACS augmenté (404). Dans notre travail, nous avons retrouvé une association entre le VACS et la survenue d'une nouvelle comorbidité, avec la présence de MRC, du diabète et des dyslipidémies biologiques.

Aucune association n'a été retrouvée entre le score VACS et la mortalité. Dans l'étude de Justice et al.(404), ce score a été développé chez des patients plus jeunes (seulement 22% des patients avaient plus de 50 ans vs. 50% dans notre étude), avec vraisemblablement un contrôle viro-immunologique moins robuste et ancien : nombre de CD4+ plus faible (35% des patients avaient un nombre de CD4+ $>$ 500 cellules/mm³ vs 50% dans la sous-étude CIADIS), charge virale indétectable au seuil de 500 copies/ml chez 77% des patients. Ces résultats soulignent que le score VACS n'est peut-être plus adéquat lorsqu'il est appliqué à des patients plus « âgés » (de plus de 50 ans) ayant une infection bien contrôlée sous traitement antirétroviral efficace et ayant une charge virale indétectable comme c'est le cas de la population des PVVIH dans nos études.

Nous avons également comparé nos scores CIADIS à un score développé chez des personnes âgées (de 60 à 90 ans, selon les études (HEXA, OCTO, NONA)) en bonne santé dans la population générale : le score IRP (405,406). Ce score intègre un cluster de facteurs fortement prédictifs d'une mortalité précoce (rapport CD4/CD8, le taux de lymphocytes naïfs, l'expansion des CD3+CD28- circulants et la sérologie positive pour le cytomégalovirus) dans la cohorte Suédoise chez les sujets âgés ainsi que chez des sujets plus jeunes. Nous avons évalué l'association entre le score IRP et les comorbidités non liées au VIH ainsi qu'avec la mortalité. De manière similaire au score VACS, l'association entre le score IRP et la mortalité n'était pas significative. L'étude de Strindhall et al. (407) sur les données de la cohorte HEXA, a montré que l'IRP précédemment identifié chez des personnes très âgées (plus de 80 ans) était également présent chez les personnes inclus dans la cohorte HEXA dont l'âge est de plus de 60 ans. Ces résultats soulignent que le score IRP n'est peut-être pas adapté pour les « jeunes » patients infectés par le VIH (<60 ans).

Points forts et limites du travail de thèse

Il existe plusieurs limites à notre étude. La méthode de l'ACP présente l'avantage de pouvoir considérer un très grand nombre de variables simultanément et nous a permis d'identifier deux scores CIADIS cellulaire et soluble indépendants l'un de l'autre. Cette technique nous a permis de garder tous les marqueurs cellulaires et solubles afin de considérer les profils « immuns et inflammatoires » généraux dans l'étude de la multimorbidité et de la survenue d'une nouvelle comorbidité quelle qu'elle soit. Cependant, la construction simultanée des deux scores CIADIS pondérés n'était pas spécifiquement orientée pour une comorbidité donnée ce qui a pu limiter l'interprétation des données lorsque l'on s'est intéressé à la présence et à la survenue des comorbidités spécifiques. Il peut également être discuté le choix d'avoir coupé les deux scores CIADIS pondérés aux quartiles dans l'analyse de la survenue des comorbidités. En effet, nous avons été contraints, par l'absence de données dans la littérature, d'utiliser cette coupure qui ne reposait pas sur des critères cliniques ni biologiques mais sur la distribution des scores CIADIS dans la population d'étude. Cependant, les niveaux les plus élevés des deux scores présentaient des niveaux des marqueurs d'activation et d'inflammation largement supérieurs à ceux retrouvés dans des études ayant mesurés ces marqueurs chez des personnes non infectées par le VIH. Par exemple, nous retrouvions dans le score CIADIS cellulaire, que les valeurs des marqueurs cellulaires étaient largement supérieures à 20% (presque 50% dans le cas des CD8+DR), ce qui est reconnu comme étant des niveaux élevés d'activation cellulaire puisque dans la littérature, on retrouve classiquement que des niveaux « normaux » de ces marqueurs se situent autour de 10% ou moins (408). Il en est de même avec la catégorie « élevée » du

score CIADIS soluble où, par exemple, la CRP est égale à 3.9 mg/ml alors que dans l'étude de Bastard et al.(409), la CRP chez les personnes non infectées était de 0.8 mg/ml (résultat retrouvé pour la catégorie « faible » du score CIADIS soluble dans notre étude).

Même si les scores CIADIS pondérés peuvent être utiles pour détecter la multi-morbidité, ils pourraient avoir une utilisation limitée en routine clinique à cause de leur coût et de la disponibilité limitée des biomarqueurs intégrés, c'est pourquoi nous les avons également évalués séparément. Une des limites au fait de regarder les marqueurs individuellement est que lorsque l'on s'intéresse aux comorbidités spécifiques, il ne ressort pas de marqueur unique résumant toutes les associations avec les comorbidités et des marqueurs différents peuvent ressortir en fonction des comorbidités (ce ne sont pas les mêmes marqueurs qui ressortent en fonction des comorbidités). De plus, le calcul des AUC des différents modèles nous a montré que l'apport des scores CIADIS pondérés et des différents marqueurs, en plus des facteurs de risque traditionnels (âge, sexe...) dans les modèles lorsque l'on s'intéresse aux comorbidités non liées au VIH et à la mortalité, semble limité (AUC = 0.8 avec et sans ces variables). Néanmoins, le faible apport de ces marqueurs concernant la prédiction de la morbi-mortalité chez les PVVIH a également été retrouvé dans d'autres études. C'est le cas notamment de l'ajout des 2 marqueurs d'inflammation (D-dimères et sCD14) dans le score VACS qui augmentaient la valeur pronostic sur la survenue de la mortalité de 7% pour les D-dimères et 4% pour le sCD14 (339).

Certaines limites ont également trait à la définition même des comorbidités non liées au VIH dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, comme c'est le cas dans la majorité des publications ayant trait à l'étude des comorbidités. Un groupe de travail, composé de cliniciens spécialistes de chacune des comorbidités et investigateurs de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine s'est réuni afin de proposer une définition de chacune des comorbidités non liées au VIH pouvant être identifiée dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Pour certaines comorbidités, les définitions ne reposaient que sur la déclaration des patients sans retour aux dossiers médicaux antérieurs ou l'information concernant le traitement de cette comorbidité n'était pas disponible au moment de la mesure des marqueurs immunologiques. Les comorbidités ont donc été définies au moyen de leurs codes CIM-10 et, quand cela était disponible, sur des paramètres biologiques (comme la glycémie pour le diabète). Il se pourrait que le nombre de comorbidités soit sous-estimé ou sur-estimé (HTA) dans notre étude. Ce manque de spécificité dans les définitions des comorbidités a également une autre limite qui est celle d'avoir choisi de regrouper plusieurs comorbidités entre elles. Comme cela a été vu dans l'introduction, le fait que les dyslipidémies et l'hypertension soient définies comme des comorbidités à part entière est discutable. En effet, ces deux conditions pourraient plutôt être apparentées à des facteurs de risque d'autres comorbidités (comme les maladies cardiovasculaires). De plus, dans la définition de l'hypertension, il n'a pas été

fait de distinction entre l'hypertension traitée et non traitée. Nous avons également choisi de définir les troubles dégénératifs du SNC dans la cohorte Aquitaine en utilisant seulement les codes CIM-10 sans prendre en compte d'éventuels marqueurs biologiques ou d'imagerie rendant limitée l'approche de l'étude du SNC. Il pourrait être intéressant d'élargir l'étude du SNC au-delà des troubles dégénératifs en intégrant la dépression. En effet, en plus d'être un trouble fréquemment retrouvé chez les PVVIH (prévalence entre 12 et 66%)(328,329), il a été retrouvé récemment dans la littérature que les PVVIH présentant des symptômes de dépression avaient des niveaux plus élevés de l'inflammation (IL-15, IP-10, IL-12 p40/p70 and G-CSF) par rapport aux PVVIH sans dépression (330). Il pourrait être intéressant d'étudier ces troubles chez des PVVIH à partir des données issues de l'étude COGLOC (182,410,411) de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine dans laquelle les troubles du SNC ont été mesurés grâce à des tests neurologiques mais également par de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'objectif principal de cette sous-étude était d'évaluer la prévalence des troubles neurocognitifs modérés (MNDs) et ses déterminants modifiables chez les PVVIH. Une forte prévalence des troubles neurocognitifs symptomatiques a été retrouvée (31%) qui étaient associés à un faible niveau d'éducation, un historique d'évènements neurologiques liés au SIDA, l'anxiété, les symptômes dépressifs et un historique de lésions du cerveau.

Ce manque de spécificité des définitions des comorbidités nous a conduits à réaliser des analyses de sensibilité excluant l'HTA, les dyslipidémies et les troubles dégénératifs du SNC de la définition de multi-morbidité et de la survenue d'une nouvelle comorbidité. Ces analyses ont montré que certaines comorbidités pouvaient avoir un poids très important dans la définition de la multimorbidité et d'influencer les résultats. C'est pourquoi nous avons également étudié les comorbidités de manière séparée : leur présence à l'inclusion ou leur survenue. Enfin, dans l'étude des comorbidités spécifiques, pour certaines comorbidités comme la MRC, les cancers ou encore les troubles dégénératifs du SNC, le faible nombre de cas prévalents et/ou incidents a pu limiter la puissance statistiques des analyses. Par exemple, seulement 29 personnes présentaient une maladie chronique à l'inclusion. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés, pour l'étude de la fonction rénale, à l'évaluation de l'évolution de cette fonction plutôt que d'évaluer la survenue de la MRC au cours du temps. Ce faible nombre a tout de même représenté une limite majeure lors de l'analyse stratifiée conduite pour étudier l'évolution du DFGe séparément chez ceux présentant une MRC de chez ceux avec un DFGe ≥ 60 .

Nous n'avons pas inclus les troubles osseux ni l'infection par le VHC dans nos définitions de comorbidités. En effet, même si l'étude TISSOS (412) a trouvé une prévalence de l'ostéoporose de 25% chez les 492 PVVIH inclus dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine pour lesquels des mesures d'ostéodensitométrie étaient disponibles, le diagnostic de cette comorbidité était basé sur des mesures physiques (DEXA) mais pas sur des marqueurs

biologiques. Concernant l'infection par le VHC, nous avons choisi de l'inclure comme variable d'ajustement pour les comorbidités avec lesquelles l'association était significative. Nous n'avons pas pu prendre en compte l'IL-beta qui a pourtant été mesuré dans le cadre de CIADIS car les données étaient manquantes chez presque 50% des patients. Nous avons donc choisi de ne pas inclure ce marqueur dans nos analyses afin de ne pas diminuer l'effectif de notre échantillon. Néanmoins, une nouvelle mesure de l'IL-1 β va être réalisée sur la biothèque des patients inclus dans CIADIS ce qui pourra permettre de prendre en compte ce marqueur dans de futures analyses.

Alors qu'historiquement, certains traitements ARV peuvent être associés aux comorbidités, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les classes thérapeutiques et les comorbidités et nous avons plutôt choisi d'ajuster sur la durée cumulée sous ARV. Avec les nouvelles stratégies thérapeutiques comme allègements, l'utilisation de nouvelles molécules ARV moins toxiques (anti-intégrases) et les « vacances » thérapeutiques, il sera intéressant d'évaluer l'association entre les profils immunitaires et les comorbidités non liées au VIH.

Nos travaux ont l'avantage d'avoir mesurer un très grand nombre de marqueurs à la fois cellulaires et solubles, représentant un large panel de voies biologiques de l'activation, inflammation et immuno-sénescence, chez un grand nombre de patients. De plus, le schéma d'étude avec des inclusions consécutives des participants dans la cohorte ANRS CO13 Aquitaine, une collecte prospective standardisée des données et la mesure des marqueurs d'activation et d'inflammation au même moment nous ont permis d'étudier de manière longitudinale des profils de patients spécifiques, pour des comorbidités spécifiques.

8. CONCLUSION GENERALE / PERSPECTIVES

En raison de la complexité des processus de vieillissement et de ses composantes multifactorielles, il semble difficile d'identifier des biomarqueurs « universels » pertinents de la morbi-mortalité chez les patients infectés par le VIH. Si les scores CIADIS pondérés peuvent être utiles pour détecter la multi-morbidité, ils ne peuvent être utilisés en routine clinique à cause de leur coût et de la disponibilité limitée des biomarqueurs intégrés. Néanmoins, la communauté scientifique ressent le besoin de trouver de nouveaux biomarqueurs afin d'identifier des patients nécessitant une surveillance accrue à cause d'un risque augmenté de développer des comorbidités ou de décéder, c'est pourquoi nous nous sommes également intéressées à étudier les marqueurs séparément pour essayer d'identifier les plus pertinents, potentiellement spécifiques d'une ou plusieurs comorbidités. L'idéal serait qu'un seul marqueur puisse sortir pour la plupart des comorbidités et puisse être utilisé en pronostique au lieu d'une combinaison complexe des marqueurs au vu de leur coût et de leur disponibilité. Nos données suggèrent que le TNFR1 pourrait être un de ces marqueurs mais son utilité et ces performances pronostiques restent à être établies dans des études ultérieures.

Puisque l'élimination de l'infection par le VIH est actuellement impossible, des études soutenues sont nécessaires afin de déterminer si et comment l'activation immunitaire, la sénescence et l'inflammation peuvent être réduites lors de l'infection par le VIH contrôlée de manière prolongée. Nous avons également besoin d'approfondir la recherche de biomarqueurs spécifiquement liés à différents mécanismes, à différents dysfonctionnements des tissus et à différentes comorbidités notamment en étudiant d'autres comorbidités comme les troubles osseux grâce à l'étude TISSOS (412) ou d'élargir la définition de comorbidités déjà prises en compte comme les troubles du SNC en prenant en compte les dépressions grâce à l'étude COGLOC (182,410,411). L'exploration d'autres comorbidités à mettre en lien avec l'activation, l'inflammation et l'immuno-sénescence donnerait un nombre d'évènements suffisants afin d'isoler certaines comorbidités pour grouper celles partageant les mêmes facteurs de risque et étant très liées entre elles. Nous pouvons également nous attendre à ce que des données issues d'approches « omics » à grandes échelles obtenues dans de grandes cohortes émergent rapidement, afin de mieux quantifier le vieillissement biologique, de mieux prédire la morbidité et la mortalité chez ces patients et ainsi d'augmenter leur espérance de vie.

Enfin, récemment, l'activation de l'inflammasome (mesurée par l'expression des gènes de l'inflammasome et les cytokines produites lors de son activation : IL1b et IL18) a été décrite dans la littérature et ses dysrégulations (hyper sécrétion IL1b et IL18) ont été

Conclusion générale/Perspectives

associées aux comorbidités chez le sujet sain (413,414) et à la progression vers le SIDA chez les patients infectés par le VIH (415,416). Cependant, il existe très peu de travaux étudiant le lien entre l'activation de l'inflammasome et les comorbidités chez les patients sous traitement efficace. L'étude INFLAMMAVIH menée chez des patients infectés par le VIH inclus dans la cohorte Aquitaine a débuté en juillet dernier. Son objectif est dans un premier temps, d'évaluer chez des patients infectés par le VIH-1 et sous cART efficace, un nouveau mécanisme physiopathologique impliqué dans l'inflammation résiduelle: l'activation de l'inflammasome par des métabolites inflammatoires circulants, et dans un second temps, d'étudier l'association entre cette activation de l'inflammasome par ces métabolites et les comorbidités non liées à l'infection par le VIH. Cette étude pourrait offrir l'opportunité d'établir des liens physiopathologiques entre les dysfonctions métaboliques conduisant à l'inflammation de bas-grade et les comorbidités non liées au VIH.

La mise en évidence de ces nouveaux mécanismes pourrait permettre d'identifier de nouveaux marqueurs biologiques prédictifs diagnostics et pronostics de complications favorisées par l'activation immunitaire chronique et pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques comme c'est le cas du Canakinumab et de l'IL-1 β mais pour lequel des essais cliniques seraient nécessaires afin d'apprécier la tolérance des traitements utilisés contre ces marqueurs. Ces nouvelles recherches permettraient ainsi d'améliorer le dépistage de ces complications pour une prise en charge précoce des PVVIH afin de diminuer l'activation, l'inflammation et l'immuno-sénescence et ainsi d'améliorer leur qualité de vie.

REFERENCES

1. ONUSIDA. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
2. Santé Publique France. Point épidémiologique - Découvertes de séropositivité VIH et de sida en 2015. [Internet]. 2017 [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-23-mars-2017>
3. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS Lond Engl.* 15 mai 2014;28(8):1181-91.
4. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet Lond Engl.* 19 juill 2014;384(9939):241-8.
5. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet Lond Engl.* 2 nov 2013;382(9903):1525-33.
6. Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med.* 27 nov 2013;11:251.
7. McColl DJ, Chen X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: bringing IN a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* janv 2010;85(1):101-18.
8. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts / Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.
9. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* avr 2012;2(4):a007161.
10. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* août 2017;4(8):e349-56.
11. Sabin CA, Reiss P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts? *AIDS Lond Engl.* 1 juin 2017;31 Suppl 2:S121-8.
12. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* avr 2012;41(2):433-45.

13. Pinola M, Lazzarin A, Antinori A, Carosi G, Perri GD, Moroni M, et al. Lopinavir/ritonavir + tenofovir Dual Therapy versus Lopinavir/ritonavir-Based Triple Therapy in HIV-Infected Antiretroviral Naive Subjects: The Kalead Study. *J Antivir Antiretrovir* [Internet]. 16 déc 2010 [cité 11 oct 2017];2(4). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/lopinavir-ritonavir-tenofovir-dual-therapy-versus-lopinavir-ritonavir-based-triple-therapy-in-hiv-infected-antiretroviral-naive-subjects-the-kalead-study-1948-5964.1000024.php?aid=218>
14. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 15 mai 2008;358(20):2095-106.
15. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV*. sept 2017;4(9):e384-92.
16. De Truchis P. Efficacy of a Maintenance Four-Days-A-Week Regimen, the ANRS162-4D trial. 2016 juill 18; 21st International AIDS Conference (AIDS), Durban, South Africa.
17. De Truchis P, Assoumou L, Landman R. No increase in HIV-1 reservoir and inflammation markers in four days a week short-cycles maintenance therapy: the ANRS162-4D trial. Poster MOPEB0321 présenté à; 2017 juill 23; 9th IAS Conference on HIV Science, Paris, France.
18. McManus H, O'Connor CC, Boyd M, Broom J, Russell D, Watson K, et al. Long-Term Survival in HIV Positive Patients with up to 15 Years of Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*. 7 nov 2012;7(11):e48839.
19. Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Causes of death among Danish HIV patients compared with population controls in the period 1995–2008. *Infection*. 1 déc 2012;40(6):627-34.
20. Lohse N, Hansen A-BE, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 16 janv 2007;146(2):87-95.
21. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 17 oct 2013;39(4):633-45.
22. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS Lond Engl*. 20 févr 2015;29(4):463-71.
23. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau P. Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Med*. févr 2016;17(2):89-105.

Références

24. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol.* janv 2008;214(2):231-41.
25. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BHB, Roos MTL, Coutinho RA, Lange JMA, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS Lond Engl.* 5 sept 2003;17(13):1881-8.
26. Deeks SG, Kitchen CMR, Liu L, Guo H, Gascon R, Narváez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood.* 15 août 2004;104(4):942-7.
27. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS Lond Engl.* 19 juin 2016;30(10):1495-509.
28. French MA, King MS, Tschampa JM, da Silva BA, Landay AL. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells. *J Infect Dis.* 15 oct 2009;200(8):1212-5.
29. Piconi S, Trabattoni D, Gori A, Parisotto S, Magni C, Meraviglia P, et al. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy. *AIDS.* 24 août 2010;24(13):1991–2000.
30. Kelesidis T, Tran TTT, Stein JH, Brown TT, Moser C, Ribaldo HJ, et al. Changes in Inflammation and Immune Activation With Atazanavir-, Raltegravir-, Darunavir-Based Initial Antiviral Therapy: ACTG 5260s. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2015;61(4):651-60.
31. Rudy BJ, Kapogiannis BG, Worrell C, Squires K, Bethel J, Li S, et al. Immune reconstitution but persistent activation after 48 weeks of antiretroviral therapy in youth with pre-therapy CD4 >350 in ATN 061. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 mai 2015;69(1):52-60.
32. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 15 mai 2003;187(10):1534-43.
33. Burdo TH, Lentz MR, Autissier P, Krishnan A, Halpern E, Letendre S, et al. Soluble CD163 Made by Monocyte/Macrophages Is a Novel Marker of HIV Activity in Early and Chronic Infection Prior to and After Anti-retroviral Therapy. *J Infect Dis.* 1 juill 2011;204(1):154-63.
34. Lagathu C, Cossarizza A, Béréziat V, Nasi M, Capeau J, Pinti M. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV: potential mechanisms and biomarkers. *AIDS Lond Engl.* 1 juin 2017;31 Suppl 2:S105-19.
35. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep.* juin 2012;9(2):139-47.

Références

36. Ghislain M, Bastard J-P, Meyer L, Capeau J, Fellahi S, Gérard L, et al. Late Antiretroviral Therapy (ART) Initiation Is Associated with Long-Term Persistence of Systemic Inflammation and Metabolic Abnormalities. *PloS One*. 2015;10(12):e0144317.
37. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis*. 15 oct 2013;208(8):1202-11.
38. Cobos Jiménez V, Wit FWNM, Joerink M, Maurer I, Harskamp AM, Schouten J, et al. T-Cell Activation Independently Associates With Immune Senescence in HIV-Infected Recipients of Long-term Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis*. 15 juill 2016;214(2):216-25.
39. Tripathi A, Liese AD, Jerrell JM, Zhang J, Rizvi AA, Albrecht H, et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. oct 2014;31(10):1185-93.
40. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. janv 2016;3(1):e23-32.
41. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, Fatkenheuer G, Grulich A, Reiss P, et al. Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D: A: D study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 avr 2015;68(5):568-77.
42. Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, Klatt NR, Hunt PW. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Adv Immunol*. 2013;119:51-83.
43. Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS*. mars 2016;11(2):182-90.
44. Mudd JC, Brenchley JM. Gut Mucosal Barrier Dysfunction, Microbial Dysbiosis, and Their Role in HIV-1 Disease Progression. *J Infect Dis*. 1 oct 2016;214 Suppl 2:S58-66.
45. Nikolettou V, Kyriakakis E, Tavernarakis N. Cellular and molecular longevity pathways: the old and the new. *Trends Endocrinol Metab* TEM. avr 2014;25(4):212-23.
46. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS One*. 17 mai 2010;5(5):e10667.

47. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 10 juill 2013;5(193):193ra91.
48. Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV, Austin GL, Dong Z, Hecht DK, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol*. juill 2014;7(4):983-94.
49. Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C, Bhalchandra S, Tai AK, Kane AV, et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 1 janv 2015;211(1):19-27.
50. Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, et al. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis*. 15 oct 2014;210(8):1228-38.
51. Li H, Margolick JB, Bream JH, Nilles TL, Langan S, Bui HT, et al. Heterogeneity of CD4+ and CD8+ T-cell responses to cytomegalovirus in HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men. *J Infect Dis*. 1 août 2014;210(3):400-4.
52. Petrara MR, Cattelan AM, Zanchetta M, Sasset L, Freguja R, Gianesin K, et al. Epstein-Barr virus load and immune activation in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. mars 2012;53(3):195-200.
53. Wittkop L, Bitard J, Lazaro E, Neau D, Bonnet F, Mercie P, et al. Effect of Cytomegalovirus-Induced Immune Response, Self Antigen-Induced Immune Response, and Microbial Translocation on Chronic Immune Activation in Successfully Treated HIV Type 1-Infected Patients: The ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Infect Dis*. 15 févr 2013;207(4):622-7.
54. Stone SF, Price P, French MA. Cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells in individuals with HIV infection: correlation with protection from CMV disease. *J Antimicrob Chemother*. avr 2006;57(4):585-8.
55. Bautista-Amorocho H, Castellanos-Domínguez YZ, Rodríguez-Villamizar LA, Velandia-Cruz SA, Becerra-Peña JA, Farfán-García AE. Epidemiology, Risk Factors and Genotypes of HBV in HIV-Infected Patients in the Northeast Region of Colombia: High Prevalence of Occult Hepatitis B and F3 Subgenotype Dominance. *PLOS ONE*. déc 2014;9(12):e114272.
56. Freeman ML, Mudd JC, Shive CL, Younes S-A, Panigrahi S, Sieg SF, et al. CD8 T-Cell Expansion and Inflammation Linked to CMV Coinfection in ART-treated HIV Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 févr 2016;62(3):392-6.
57. Kovacs A, Al-Harhi L, Christensen S, Mack W, Cohen M, Landay A. CD8(+) T cell activation in women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 15 mai 2008;197(10):1402-7.

58. Liang H, Duan Z, Li D, Li D, Wang Z, Ren L, et al. Higher levels of circulating monocyte–platelet aggregates are correlated with viremia and increased sCD163 levels in HIV-1 infection. *Cell Mol Immunol*. juill 2015;12(4):435-43.
59. Patro SC, Pal S, Bi Y, Lynn K, Mounzer KC, Kostman JR, et al. Shift in Monocyte Apoptosis with Increasing Viral Load and Change in Apoptosis-Related ISG/Bcl2 Family Gene Expression in Chronically HIV-1-Infected Subjects. *J Virol*. 16 déc 2014;89(1):799-810.
60. Dunham RM, Cervasi B, Brenchley JM, Albrecht H, Weintrob A, Sumpter B, et al. CD127 and CD25 expression defines CD4+ T cell subsets that are differentially depleted during HIV infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 avr 2008;180(8):5582-92.
61. Hattab S, Guiguet M, Carcelain G, Fourati S, Guihot A, Autran B, et al. Soluble biomarkers of immune activation and inflammation in HIV infection: impact of 2 years of effective first-line combination antiretroviral therapy. *HIV Med*. oct 2015;16(9):553-62.
62. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 15 juin 2010;201(12):1788-95.
63. McKibben RA, Margolick JB, Grinspoon S, Li X, Palella FJ, Kingsley LA, et al. Elevated levels of monocyte activation markers are associated with subclinical atherosclerosis in men with and those without HIV infection. *J Infect Dis*. 15 avr 2015;211(8):1219-28.
64. Breen EC, Rezai AR, Nakajima K, Beall GN, Mitsuyasu RT, Hirano T, et al. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 janv 1990;144(2):480-4.
65. Hua S, Lécuroux C, Sáez-Cirión A, Pancino G, Girault I, Versmisse P, et al. Potential Role for HIV-Specific CD38–/HLA-DR+ CD8+ T Cells in Viral Suppression and Cytotoxicity in HIV Controllers. *PLOS ONE*. juil 2014;9(7):e101920.
66. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1 oct 1997;16(2):83-92.
67. Ausiello CM, la Sala A, Ramoni C, Urbani F, Funaro A, Malavasi F. Secretion of IFN-gamma, IL-6, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IL-10 cytokines after activation of human purified T lymphocytes upon CD38 ligation. *Cell Immunol*. 1 nov 1996;173(2):192-7.

Références

68. Orendi JM, Bloem AC, Borleffs JC, Wijnholds FJ, de Vos NM, Nottet HS, et al. Activation and cell cycle antigens in CD4+ and CD8+ T cells correlate with plasma human immunodeficiency virus (HIV-1) RNA level in HIV-1 infection. *J Infect Dis.* nov 1998;178(5):1279-87.
69. Ramzaoui S, Jouen-Beades F, Gilbert D, Borsa-Lebas F, Michel Y, Humbert G, et al. During HIV infection, CD4+ CD38+ T-cells are the predominant circulating CD4+ subset whose HLA-DR positivity increases with disease progression and whose V beta repertoire is similar to that of CD4+ CD38- T-cells. *Clin Immunol Immunopathol.* oct 1995;77(1):33-41.
70. Savarino A, Bottarel F, Malavasi F, Dianzani U. Role of CD38 in HIV-1 infection: an epiphenomenon of T-cell activation or an active player in virus/host interactions? *AIDS Lond Engl.* 16 juin 2000;14(9):1079-89.
71. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis.* avr 1999;179(4):859-70.
72. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BHB, Roos MTL, Coutinho RA, Lange JMA, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS Lond Engl.* 5 sept 2003;17(13):1881-8.
73. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis.* 1 janv 2008;197(1):126-33.
74. Karim R, Mack WJ, Stiller T, Operskalski E, Frederick T, Landay A, et al. Association of HIV clinical disease progression with profiles of early immune activation: results from a cluster analysis approach. *AIDS Lond Engl.* 1 juin 2013;27(9):1473-81.
75. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, Horenstein A, Calosso L, Mehta K. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol Today.* mars 1994;15(3):95-7.
76. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis.* 1 janv 2008;197(1):126-33.
77. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis.* avr 1999;179(4):859-70.
78. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis.* 1 oct 2016;214 Suppl 2:S44-50.

Références

79. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, Yamashita TE, Mellors JW, Hultin LE, et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 avr 2002;29(4):346-55.
80. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*. 8 mai 1997;387(6629):188-91.
81. Hansjee N, Kaufmann GR, Strub C, Weber R, Battegay M, Erb P, et al. Persistent apoptosis in HIV-1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy is associated with poor recovery of CD4 T lymphocytes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juin 2004;36(2):671-7.
82. Gougeon ML, Piacentini M. New insights on the role of apoptosis and autophagy in HIV pathogenesis. *Apoptosis Int J Program Cell Death*. avr 2009;14(4):501-8.
83. Catalfamo M, Wilhelm C, Tcheung L, Proschan M, Friesen T, Park J-H, et al. CD4 and CD8 T cell immune activation during chronic HIV infection: roles of homeostasis, HIV, type I IFN, and IL-7. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 févr 2011;186(4):2106-16.
84. Angelovich TA, Hearps AC, Maisa A, Martin GE, Lichtfuss GF, Cheng W-J, et al. Viremic and Virologically Suppressed HIV Infection Increases Age-Related Changes to Monocyte Activation Equivalent to 12 and 4 Years of Aging, Respectively. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 mai 2015;69(1):11-7.
85. Seu L, Ortiz GM, Burt TD, Deeks SG, Martin JN, McCune JM. Levels of circulating myeloid subpopulations and of heme oxygenase-1 do not predict CD4(+) T cell recovery after the initiation of antiretroviral therapy for HIV disease. *AIDS Res Ther*. 2014;11:27.
86. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. juin 2017;14(3):93-100.
87. Appay V, Kelleher AD. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. mars 2016;11(2):242-9.
88. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 22 mai 2014;509(7501):439-46.
89. Coppé J-P, Desprez P-Y, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:99-118.
90. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:685-705.
91. Zanni F, Vescovini R, Biasini C, Fagnoni F, Zanlari L, Telera A, et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol*. sept 2003;38(9):981-7.

92. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. juin 2014;69 Suppl 1:S4-9.
93. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 15 oct 2014;210(8):1248-59.
94. Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, Kuller LH, Boesecke C, Gey D, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis*. 15 sept 2009;200(6):973-83.
95. Fabbri E, An Y, Zoli M, Simonsick EM, Guralnik JM, Bandinelli S, et al. Aging and the burden of multimorbidity: associations with inflammatory and anabolic hormonal biomarkers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. janv 2015;70(1):63-70.
96. Cohen J, Torres C. HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging. *Ageing Res Rev*. juill 2017;36:117-24.
97. Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell*. 23 mars 2017;169(1):132-147.e16.
98. Baker DJ, Alimirah F, van Deursen JM, Campisi J, Hildesheim J. Oncogenic senescence: a multi-functional perspective. *Oncotarget*. 18 avr 2017;8(16):27661-72.
99. Bandera A, Colella E, Rizzardini G, Gori A, Clerici M. Strategies to limit immune-activation in HIV patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2 janv 2017;15(1):43-54.
100. Keizer P de. The Fountain of Youth by Targeting Senescent Cells? *Trends Mol Med*. 1 janv 2017;23(1):p6-17.
101. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol*. août 2012;24(4):501-6.
102. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol*. oct 2014;43(5):1425-36.
103. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juill 2012;60 Suppl 1:S1-18.
104. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. juill 2015;15(7):810-8.

105. Guaraldi G, Palella FJ. Clinical implications of aging with HIV infection: perspectives and the future medical care agenda. *AIDS Lond Engl*. 1 juin 2017;31 Suppl 2:S129-35.
106. Berry SA, Fleishman JA, Moore RD, Gebo KA, HIV Research Network. Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001-2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 avr 2012;59(4):368-75.
107. Alejos B, Hernando V, López-Aldeguer J, Segura F, Oteo JA, Rubio R, et al. Overall and cause-specific mortality in HIV-positive subjects compared to the general population. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19711.
108. Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, Erlandson KM, Huppler Hullsiek K, Justice AC, et al. Adjudicated morbidity and mortality outcomes by age among individuals with HIV infection on suppressive antiretroviral therapy. *PloS One*. 2014;9(4):e95061.
109. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. déc 2011;53(11):1120-6.
110. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2014;59(12):1787-97.
111. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, Dolci G, et al. Aging with HIV vs. HIV Seroconversion at Older Age: A Diverse Population with Distinct Comorbidity Profiles. *PLOS ONE*. avr 2015;10(4):e0118531.
112. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PloS One*. 2013;8(5):e63623.
113. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 2015;60(12):1842-51.
114. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2010;51(5):496-505.
115. Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Comorbidity acquired before HIV diagnosis and mortality in persons infected and uninfected with HIV: a Danish population-based cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 août 2011;57(4):334-9.

116. Koethe JR, Jenkins CA, Turner M, Bebawy S, Shepherd BE, Wester CW, et al. Body mass index and the risk of incident noncommunicable diseases after starting antiretroviral therapy. *HIV Med.* janv 2015;16(1):67-72.
117. Kruk J. Health and economic costs of physical inactivity. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15(18):7499-503.
118. Hasse B, Tarr PE, Marques-Vidal P, Waeber G, Preisig M, Mooser V, et al. Strong Impact of Smoking on Multimorbidity and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in Comparison With the General Population. *Open Forum Infect Dis [Internet].* 1 sept 2015 [cité 9 oct 2017];2(3). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/2/3/ofv108/2460412/Strong-Impact-of-Smoking-on-Multimorbidity-and>
119. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fätkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS Lond Engl.* 14 janv 2015;29(2):221-9.
120. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2015;60(9):1415-23.
121. Lai S, Gerstenblith G, Li J, Zhu H, Bluemke DA, Liu C-Y, et al. Chronic cocaine use and its association with myocardial steatosis evaluated by 1H magnetic resonance spectroscopy in African Americans. *J Addict Med.* févr 2015;9(1):31-9.
122. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 21 oct 2008;5(10):e203.
123. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J Infect Dis.* 15 mars 2011;203(6):780-90.
124. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* nov 2010;55(3):316-22.
125. Theou O, Rockwood K. Comparison and Clinical Applications of the Frailty Phenotype and Frailty Index Approaches. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* 25 août 2015;41:74-84.
126. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 1 juin 2015;69(2):161-7.
127. Kooij KW, Wit FWNM, Schouten J, van der Valk M, Godfried MH, Stolte IG, et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected

- individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS Lond Engl*. janv 2016;30(2):241-50.
128. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Curr Opin HIV AIDS*. juill 2014;9(4):386-97.
 129. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 7 juill 2012;380(9836):37-43.
 130. Akgün KM, Tate JP, Crothers K, Crystal S, Leaf DA, Womack J, et al. An adapted frailty-related phenotype and the VACS index as predictors of hospitalization and mortality in HIV-infected and uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 déc 2014;67(4):397-404.
 131. Piggott DA, Varadhan R, Mehta SH, Brown TT, Li H, Walston JD, et al. Frailty, Inflammation, and Mortality Among Persons Aging With HIV Infection and Injection Drug Use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. déc 2015;70(12):1542-7.
 132. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 1 avr 2013;14(4):195-207.
 133. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. nov 2010;55(3):316-22.
 134. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 15 mars 2011;203(6):780-90.
 135. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 21 oct 2008;5(10):e203.
 136. Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, Ssewanyana I, Bennett J, Emenyonu N, et al. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 13 nov 2011;25(17):2123-31.
 137. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Kaplan AH, Detels R, Giorgi JV. CD8+ T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1 août 1998;18(4):332-40.
 138. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Lee EJ, Rufner KM, Palmer BE, et al. Association of Functional Impairment with Inflammation and Immune Activation in HIV Type 1–Infected Adults Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 15 juill 2013;208(2):249-59.

139. Grund B, Baker JV, Deeks SG, Wolfson J, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*. mai 2016;11(5):e0155100.
140. Freiberg MS, Bebu I, Tracy R, So-Armah K, Okulicz J, Ganesan A, et al. D-Dimer Levels before HIV Seroconversion Remain Elevated Even after Viral Suppression and Are Associated with an Increased Risk of Non-AIDS Events. *PLoS ONE* [Internet]. 18 avr 2016 [cité 10 oct 2017];11(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835105/>
141. So-Armah KA, Tate JP, Chang C-CH, Butt AA, Gerschenson M, Gibert CL, et al. Do Biomarkers of Inflammation, Monocyte Activation, and Altered Coagulation Explain Excess Mortality Between HIV Infected and Uninfected People? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juin 2016;72(2):206-13.
142. Triant VA, Grinspoon SK. Epidemiology of ischemic heart disease in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. nov 2017;12(6):540-7.
143. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 22 avr 2013;173(8):614-22.
144. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2015;60(4):627-38.
145. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2007;92(7):2506-12.
146. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2007;44(12):1625-31.
147. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Focà E, Brianese N, Ferraresi A, Paraninfo G, et al. Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: a population-based study from 2000 to 2012. *AIDS Care*. déc 2016;28(12):1551-8.
148. Hileman CO, Carman TL, Longenecker CT, Labbato DE, Storer NJ, White CA, et al. Rate and predictors of carotid artery intima media thickness progression in antiretroviral-naïve HIV-infected and uninfected adults: a 48-week matched prospective cohort study. *Antivir Ther*. 2013;18(7):921-9.
149. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at

- the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc.* avr 2012;1(2).
150. Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, Bellam N, et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 7 juill 2015;163(1):14-21.
 151. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, Longenecker CT, Hsue P, So-Armah K, et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol.* 15 janv 2016;117(2):214-20.
 152. Trickey A, May MT, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H, et al. Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160460.
 153. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS Lond Engl.* 15 mai 2010;24(8):1228-30.
 154. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, Rickenbach M, Sabin CA, El-Sadr W, et al. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med.* nov 2014;15(10):595-603.
 155. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2009;49(2):225-32.
 156. Roed T, Lebech A-M, Kjaer A, Weis N. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: a systematic review of the literature. *Clin Physiol Funct Imaging.* nov 2012;32(6):421-30.
 157. Pathai S, Lawn SD, Gilbert CE, McGuinness D, McGlynn L, Weiss HA, et al. Accelerated biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: a case-control study. *AIDS Lond Engl.* 24 sept 2013;27(15):2375-84.
 158. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(3):e59551.
 159. de Gaetano Donati K, Cauda R, Iacoviello L. HIV Infection, Antiretroviral Therapy and Cardiovascular Risk. *Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet].* 11 nov 2010 [cité 19 oct 2017];2(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3134220/>
 160. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS Lond Engl.* 23 mai 2003;17(8):1179-93.

161. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis.* juin 2012;205 Suppl 3:S375-382.
162. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis.* 15 févr 2011;203(4):452-63.
163. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS Lond Engl.* 1 juin 2009;23(9):1059-67.
164. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc.* 28 mai 2014;3(3):e000844.
165. Zanni MV, Toribio M, Robbins GK, Burdo TH, Lu MT, Ishai AE, et al. Effects of Antiretroviral Therapy on Immune Function and Arterial Inflammation in Treatment-Naive Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *JAMA Cardiol.* 1 juill 2016;1(4):474-80.
166. Ammirati E, Cianflone D, Vecchio V, Banfi M, Vermi AC, Metrio MD, et al. Effector Memory T cells Are Associated With Atherosclerosis in Humans and Animal Models. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* févr 2012;1(1):27.
167. Tracy RP, Doyle MF, Olson NC, Huber SA, Jenny NS, Sallam R, et al. T-Helper Type 1 Bias in Healthy People Is Associated With Cytomegalovirus Serology and Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet].* 21 juin 2013 [cité 10 oct 2017];2(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698770/>
168. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 30 nov 2006;355(22):2283-96.
169. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T cell activation predicts carotid artery stiffness among HIV-infected women. *Atherosclerosis.* juill 2011;217(1):207-13.
170. Longenecker CT, Funderburg NT, Jiang Y, Debanne S, Storer N, Labbato DE, et al. Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV Med.* juill 2013;14(6):385-90.
171. Merlini E, Luzi K, Suardi E, Barassi A, Cerrone M, Martínez JS, et al. T-Cell Phenotypes, Apoptosis and Inflammation in HIV+ Patients on Virologically Effective cART with Early Atherosclerosis. *PLOS ONE.* 27 sept 2012;7(9):e46073.
172. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA.* 25 juill 2012;308(4):379-86.

173. Ross AC, Rizk N, O’Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2009;49(7):1119-27.
174. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, Rezaeian P, Ketlogetswe K, Tracy R, et al. Inflammatory Markers Associated With Subclinical Coronary Artery Disease: The Multicenter AIDS Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 27 juin 2016;5(6).
175. Hsu DC, Ma YF, Hur S, Li D, Rupert A, Scherzer R, et al. Plasma IL-6 levels are independently associated with atherosclerosis and mortality in HIV-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 24 août 2016;30(13):2065-74.
176. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of Microbial Translocation and Macrophage Activation: Association With Progression of Subclinical Atherosclerosis in HIV-1 Infection. *J Infect Dis.* 15 nov 2012;206(10):1558-67.
177. Westhorpe CLV, Maisa A, Spelman T, Hoy JF, Dewar EM, Karapanagiotidis S, et al. Associations between surface markers on blood monocytes and carotid atherosclerosis in HIV-positive individuals. *Immunol Cell Biol.* févr 2014;92(2):133-8.
178. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, Wit SD, et al. Inflammation, Coagulation and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Individuals. *PLOS ONE.* 10 sept 2012;7(9):e44454.
179. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 27 mars 2016;30(6):899-908.
180. Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Muñoz Á, Marín I, Masiá M, Gutiérrez F, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 22 mars 2016;32(7):648-53.
181. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* nov 2006;3(11):e442.
182. Dufouil C, Richert L, Thiébaud R, Bruyand M, Amieva H, Dauchy F-A, et al. Diabetes and cognitive decline in a French cohort of patients infected with HIV-1. *Neurology.* 22 sept 2015;85(12):1065-73.
183. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group, Sabin CA, d’Arminio Monforte A, Friis-Moller N, Weber R, El-Sadr WM, et al. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2008;46(7):1101-10.

184. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(9):e44575.
185. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard J-P, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS Lond Engl*. 28 janv 2012;26(3):303-14.
186. Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol*. août 2012;27(8):657-65.
187. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS Lond Engl*. 20 août 2007;21(13):1739-45.
188. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med*. 14 janv 2002;162(1):82-9.
189. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 30 nov 2007;21(18):2445-53.
190. Hernandez-Romieu AC, Garg S, Rosenberg ES, Thompson-Paul AM, Skarbinski J. Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009–2010. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 5 janv 2017 [cité 19 oct 2017];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293823/>
191. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. juin 2008;31(6):1224-9.
192. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2007;45(1):111-9.
193. Wellons M, McGinnis KA, So-Armah K. Inflammation is an important predictor of diabetes in veterans with HIV infection: a Veterans Aging Cohort Study. 2017 juill 23; 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), Paris.
194. de Larrañaga GF, Wingeyer SDAP, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Relationship between hepatitis C virus (HCV) and insulin resistance, endothelial perturbation, and platelet activation in HIV-HCV-coinfected patients under highly active antiretroviral treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. févr 2006;25(2):98-103.

195. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 23 mai 2005;165(10):1179-84.
196. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet Lond Engl.* 27 févr 2010;375(9716):735-42.
197. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 18 juill 2001;286(3):327-34.
198. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes.* mars 2003;52(3):812-7.
199. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes.* mars 2004;53(3):693-700.
200. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism.* févr 2002;51(2):260-6.
201. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care.* oct 2010;33(10):2244-9.
202. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 2 févr 1996;271(5249):665-8.
203. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes.* juill 2004;53(7):1782-9.
204. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* janv 2002;61(1):195-202.
205. Margolick JB, Jacobson LP, Schwartz GJ, Abraham AG, Darilay AT, Kingsley LA, et al. Factors affecting glomerular filtration rate, as measured by iohexol disappearance, in men with or at risk for HIV infection. *PLoS One.* 2014;9(2):e86311.
206. Ng DK, Jacobson LP, Brown TT, Palella FJ, Martinson JJ, Bolan R, et al. HIV therapy, metabolic and cardiovascular health are associated with glomerular hyperfiltration in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Lond Engl.* 28 janv 2014;28(3):377-86.

Références

207. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 11 mai 2007;21(8):1003-9.
208. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. The impact of HIV on chronic kidney disease outcomes. *Kidney Int*. 1 déc 2007;72(11):1380-7.
209. Bruggeman LA, Bark C, Kalayjian RC. HIV and the Kidney. *Curr Infect Dis Rep*. nov 2009;11(6):479-85.
210. Leventhal JS, Ross MJ. Pathogenesis of HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol*. nov 2008;28(6):523-34.
211. Naicker S, Fabian J. Risk factors for the development of chronic kidney disease with HIV/AIDS. *Clin Nephrol*. nov 2010;74 Suppl 1:S51-56.
212. Medapalli RK, Parikh CR, Gordon K, Brown ST, Butt AA, Gibert CL, et al. Comorbid diabetes and the risk of progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: data from the Veterans Aging Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 août 2012;60(4):393-9.
213. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 2012;59(5):628-35.
214. Kooij KW, Vogt L, Wit FWNM, van der Valk M, van Zoest RA, Goorhuis A, et al. Higher Prevalence and Faster Progression of Chronic Kidney Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Middle-Aged Individuals Compared With Human Immunodeficiency Virus-Uninfected Controls. *J Infect Dis*. 15 sept 2017;216(6):622-31.
215. Abraham AG, Darilay A, McKay H, Margolick JB, Estrella MM, Palella FJ, et al. Kidney Dysfunction and Markers of Inflammation in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*. 1 oct 2015;212(7):1100-10.
216. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV*. juill 2015;2(7):e288-298.
217. Rasch MG, Helleberg M, Feldt-Rasmussen B, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, et al. Increased risk of dialysis and end-stage renal disease among HIV patients in Denmark compared with the background population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juin 2014;29(6):1232-8.
218. George E, Lucas GM, Nadkarni GN, Fine DM, Moore R, Atta MG. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 28 janv 2010;24(3):387-94.

219. Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*. 9 févr 2010;121(5):651-8.
220. Jassal SK, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. A prospective study of albuminuria and cognitive function in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2010;171(3):277-86.
221. Kalayjian RC, Wu K, Evans S, Clifford DB, Pallaki M, Currier JS, et al. Proteinuria is Associated with Neurocognitive Impairment in Antiretroviral Therapy Treated HIV-infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 sept 2014;67(1):30-5.
222. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. nov 2010;56(5):872-82.
223. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CCJ, Rompalo AM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 févr 2003;32(2):203-9.
224. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Goozé L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 oct 2004;39(8):1199-206.
225. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2015;60(4):627-38.
226. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 nov 2014;59(9):e96-138.
227. Casado JL, Del Rey JM, Bañón S, Santiuste C, Rodriguez M, Moreno A, et al. Changes in Kidney Function and in the Rate of Tubular Dysfunction After Tenofovir Withdrawal or Continuation in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 août 2016;72(4):416-22.
228. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS Lond Engl*. 27 mars 2009;23(6):689-96.
229. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 2011;57(5):773-80.

Références

230. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet Lond Engl.* 27 juin 2015;385(9987):2606-15.
231. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS Lond Engl.* 24 avr 2012;26(7):867-75.
232. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 1 mai 2013;207(9):1359-69.
233. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, Levy J, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS Lond Engl.* 13 mars 2014;28(5):621-32.
234. Baker JV, Hullsiek KH, Singh A, Wilson E, Henry WK, Lichtenstein K, et al. Immunologic Predictors of Coronary Artery Calcium Progression in a Contemporary HIV Cohort. *AIDS Lond Engl.* 27 mars 2014;28(6):831-40.
235. Burdo TH, Lo J, Abbara S, Wei J, DeLelys ME, Preffer F, et al. Soluble CD163, a Novel Marker of Activated Macrophages, Is Elevated and Associated With Noncalcified Coronary Plaque in HIV-Infected Patients. *J Infect Dis.* 15 oct 2011;204(8):1227-36.
236. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet Lond Engl.* 2 nov 2013;382(9903):1525-33.
237. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 15 mars 2011;203(6):780-90.
238. Shankar A, Sun L, Klein BEK, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int.* déc 2011;80(11):1231-8.
239. Bruggeman LA, O'Toole JF, Ross MD, Madhavan SM, Smurzynski M, Wu K, et al. Plasma apolipoprotein L1 levels do not correlate with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 2014;25(3):634-44.
240. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Roux-Lombard P, Zingraff J, Moynot A, et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 janv 1995;154(2):882-92.
241. Nakatsuji T. High levels of serum soluble CD27 correlated with renal dysfunction. *Clin Exp Med.* 2003;2(4):192-6.

242. Shinha T, Mi D, Liu Z, Orschell CM, Lederman MM, Gupta SK. Relationships Between Renal Parameters and Serum and Urine Markers of Inflammation in Those With and Without HIV Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 3 févr 2015;31(4):375-83.
243. Spoto B, Leonardis D, Parlongo RM, Pizzini P, Pisano A, Cutrupi S, et al. Plasma cytokines, glomerular filtration rate and adipose tissue cytokines gene expression in chronic kidney disease (CKD) patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. nov 2012;22(11):981-8.
244. Stenvinkel P. New insights on inflammation in chronic kidney disease-genetic and non-genetic factors. *Nephrol Ther*. juill 2006;2(3):111-9.
245. Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. avr 2008;294(4):F697-701.
246. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN- α , - β , or - γ Is Associated with Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 4 janv 2010;5(4):607-15.
247. Gupta SK, Komarow L, Gulick RM, Pollard RB, Robbins GK, Franceschini N, et al. Proteinuria, Creatinine Clearance, and Immune Activation in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Subjects. *J Infect Dis*. 1 août 2009;200(4):614-8.
248. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 mars 1993;150(5):2007-17.
249. Bemelmans MH, van Tits LJ, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol*. 1996;16(1):1-11.
250. Griffin DO, Metzger M, Poeth K, Deng K, Dharsee A, Rico JC, et al. Malignancies, Particularly B-Cell Lymphomas, Are a Frequent Cause of Mortality in Human Immunodeficiency Virus-1 Patients Despite Highly Active Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 30 sept 2015 [cité 11 oct 2017];2(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630453/>
251. Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, Behrens G, Jensen B, Stoehr A, et al. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med*. avr 2015;16(4):261-4.
252. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2016;63(12):1668-76.

Références

253. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 4 mai 2011;103(9):753-62.
254. Griffin DO. The Challenge of Malignancies in HIV-1, Beyond Immune Activation and Back to Decreased Immune Surveillance. *J AIDS Clin Res.* 15 janv 2016;7(1):1-5.
255. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 oct 2009;52(2):203-8.
256. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 20 mai 2008;148(10):728-36.
257. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS Lond Engl.* 13 nov 2012;26(17):2223-31.
258. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2009;27(6):884-90.
259. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* déc 2011;20(12):2551-9.
260. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J-M, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* déc 2009;10(12):1152-9.
261. Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F, et al. Immunodeficiency as a Risk Factor for Non-AIDS-Defining Malignancies in HIV-1-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2011;52(12):1458-65.
262. Van Epps P, Kalayjian RC. Human Immunodeficiency Virus and Aging in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 12 sept 2017;
263. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A d'Arminio, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer.* 15 nov 2010;116(22):5306-15.

264. Vajdic CM, van Leeuwen MT. What types of cancers are associated with immune suppression in HIV? Lessons from solid organ transplant recipients. *Curr Opin HIV AIDS*. janv 2009;4(1):35–41.
265. Grulich AE, Jin F, Poynten IM, Vajdic CM. HIV, cancer, and aging. *Sex Health*. déc 2011;8(4):521-5.
266. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 5 oct 2010;153(7):452-60.
267. Shiels MS, Althoff KN, Pfeiffer RM, Achenbach CJ, Abraham AG, Castilho J, et al. HIV Infection, Immunosuppression, and Age at Diagnosis of Non-AIDS-Defining Cancers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 2017;64(4):468-75.
268. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 16 mars 2005;97(6):425-32.
269. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, Scarcella C, Donato F, Vassallo F, et al. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-2009. *HIV Med*. sept 2013;14(8):481-90.
270. Intra M, Gentilini O, Brenelli F, Chagas EM, Veronesi U, Sandri MT. Breast cancer among HIV-infected patients: the experience of the European Institute of Oncology. *J Surg Oncol*. 1 août 2005;91(2):141-2.
271. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. déc 2009;52(5):611-22.
272. Brickman C, Palefsky JM. Cancer in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Curr HIV/AIDS Rep*. déc 2015;12(4):388-96.
273. Mdofo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med*. 3 mars 2015;162(5):335-44.
274. McGinnis KA, Fultz SL, Skanderson M, Conigliaro J, Bryant K, Justice AC. Hepatocellular Carcinoma and Non-Hodgkin's Lymphoma: The Roles of HIV, Hepatitis C Infection, and Alcohol Abuse. *J Clin Oncol*. 1 nov 2006;24(31):5005-9.
275. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2005;14(10):2413-8.

276. Siemes C, Visser LE, Coebergh J-WW, Splinter TAW, Witteman JCM, Uitterlinden AG, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2006;24(33):5216-22.
277. Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, Chaturvedi AK, Katki HA, Zheng Y-L, et al. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20 juill 2011;103(14):1112-22.
278. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 30 nov 2006;355(22):2283-96.
279. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS Lond Engl*. 12 sept 2007;21(14):1957-63.
280. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 21 oct 2008;5(10):e203.
281. Borges ÁH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS Lond Engl*. 1 juin 2013;27(9):1433-41.
282. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim A, Engels EA, Kemp TJ, Park J-H, et al. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 18 déc 2013;105(24):1871-80.
283. Crabb Breen E, van der Meijden M, Cumberland W, Kishimoto T, Detels R, Martínez-Maza O. The Development of AIDS-Associated Burkitt's/Small Noncleaved Cell Lymphoma Is Preceded by Elevated Serum Levels of Interleukin 6. *Clin Immunol*. 1 sept 1999;92(3):293-9.
284. Hussain SK, Hessol NA, Levine AM, Breen EC, Anastos K, Cohen M, et al. Serum biomarkers of immune activation and subsequent risk of non-hodgkin B-cell lymphoma among HIV-infected women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. nov 2013;22(11):2084-93.
285. Dougan M, Li D, Neuberg D, Mihm M, Googe P, Wong K-K, et al. A dual role for the immune response in a mouse model of inflammation-associated lung cancer. *J Clin Invest*. 1 juin 2011;121(6):2436.
286. Grivnennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Ann Rheum Dis*. mars 2011;70 Suppl 1:i104-108.
287. Hussain SK, Zhu W, Chang S-C, Breen EC, Vendrame E, Magpantay L, et al. Serum levels of the chemokine CXCL13, genetic variation in CXCL13 and its receptor CXCR5, and HIV-associated non-hodgkin B-cell lymphoma risk. *Cancer Epidemiol*

- Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. févr 2013;22(2):295-307.
288. Landgren O, Goedert JJ, Rabkin CS, Wilson WH, Dunleavy K, Kyle RA, et al. Circulating Serum Free Light Chains As Predictive Markers of AIDS-Related Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 févr 2010;28(5):773-9.
289. Rabkin CS, Engels EA, Landgren O, Schuurman R, Camargo MC, Ruth Pfeiffer null, et al. Circulating cytokine levels, Epstein-Barr viremia, and risk of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. oct 2011;86(10):875-8.
290. Epeldegui M, Martínez-Maza O. Immune Activation: Contribution to AIDS-Associated Non-Hodgkin Lymphoma. *Forum Immunopathol Dis Ther*. 2015;6(1-2):79-90.
291. Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, Jacobson LP, Detels R, Rabkin CS, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juill 2011;20(7):1303-14.
292. Purdue M, Lan Q, Kemp T, Hildesheim A, Weinstein S, Hofmann J, et al. Elevated serum sCD23 and sCD30 up to two decades prior to diagnosis associated with increased risk of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. juin 2015;29(6):1429-31.
293. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2009;27(13):2217-24.
294. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong H-L, Chatterjee N, Pine SR, et al. C-reactive protein and risk of lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2010;28(16):2719-26.
295. Zhang GJ, Adachi I. Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res*. avr 1999;19(2B):1427-32.
296. McPhail ME, Robertson KR. Neurocognitive impact of antiretroviral treatment: thinking long-term. *Curr HIV/AIDS Rep*. déc 2011;8(4):249-56.
297. Rackstraw S. HIV-related neurocognitive impairment--a review. *Psychol Health Med*. oct 2011;16(5):548-63.
298. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis*. nov 2013;13(11):976-86.
299. Oliveira JF de, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MDC, Oliveira RC. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop*. avr 2006;39(2):146-51.

300. Mateen FJ, Shinohara RT, Carone M, Miller EN, McArthur JC, Jacobson LP, et al. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV- men Multicenter AIDS Cohort Study, 1996–2011. *Neurology*. 17 oct 2012;WNL.0b013e318271f7b8.
301. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology*. 7 déc 2010;75(23):2087-96.
302. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*. nov 2011;19(4):137-42.
303. McArthur J, Smith B. Neurologic Complications and Considerations in HIV-Infected Persons., *Neurologic Complications and Considerations in HIV-Infected Persons*. *Curr Infect Dis Rep* *Curr Infect Dis Rep*. févr 2013;15, 15(1, 1):61, 61-6.
304. Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, Krentz HB, Hoke A, Gill MJ, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. *Neurology*. 28 sept 2010;75(13):1150-8.
305. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*. 24 déc 2002;59(12):1944-50.
306. Couraud PO, Nassif X, Bourdoulous S. Mechanisms of infiltration of immune cells, bacteria and viruses through brain endothelium. In: *Advances in Molecular and Cell Biology* [Internet]. Elsevier; 2003 [cité 11 oct 2017]. p. 255-67. (Non-Neuronal Cells of the Nervous System: Function and Dysfunction; vol. 31). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569255803310112>
307. Engelhardt B, Coisne C. Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to a two-walled castle moat surrounding the CNS castle. *Fluids Barriers CNS*. 18 janv 2011;8(1):4.
308. Kivisäkk P, Trebst C, Liu Z, Tucky BH, Sørensen TL, Rudick RA, et al. T-cells in the cerebrospinal fluid express a similar repertoire of inflammatory chemokine receptors in the absence or presence of CNS inflammation: implications for CNS trafficking. *Clin Exp Immunol*. 1 sept 2002;129(3):510-8.
309. Marcondes MCG, Burdo TH, Sopper S, Huitron-Resendiz S, Lanigan C, Watry D, et al. Enrichment and Persistence of Virus-Specific CTL in the Brain of Simian Immunodeficiency Virus-Infected Monkeys Is Associated with a Unique Cytokine Environment. *J Immunol*. 1 mai 2007;178(9):5812-9.
310. Martin-Blondel G, Pignolet B, Liblau RS. Migration et pathogénicité des lymphocytes T CD8 dans les maladies du système nerveux central. *médecine/sciences*. 31(8-9):748-55.
311. Kessing CF, Spudich S, Valcour V, Cartwright P, Chalermchai T, Fletcher JLK, et al. High Number of Activated CD8+ T Cells Targeting HIV Antigens Are Present in

- Cerebrospinal Fluid in Acute HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 mai 2017;75(1):108-17.
312. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juin 2007;45(2):174-82.
313. Grant I, Franklin DR, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 10 juin 2014;82(23):2055-62.
314. Poquette AJ, Moore DJ, Gouaux B, Morgan EE, Grant I, Woods SP. Prospective Memory and Antiretroviral Medication Non-Adherence in HIV: An Analysis of Ongoing Task Delay Length Using the Memory for Intentions Screening Test. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. févr 2013;19(2):155-61.
315. Berhe T, Melkamu Y, Amare A. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study. *AIDS Res Ther*. 10 avr 2012;9:11.
316. Suh J, Sinclair E, Peterson J, Lee E, Kyriakides TC, Li F-Y, et al. Progressive increase in central nervous system immune activation in untreated primary HIV-1 infection. *J Neuroinflammation*. 3 déc 2014;11:199.
317. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 15 juill 2012;206(2):275-82.
318. Peluso MJ, Meyerhoff DJ, Price RW, Peterson J, Lee E, Young AC, et al. Cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *J Infect Dis*. 1 juin 2013;207(11):1703-12.
319. Lentz MR, Kim WK, Lee V, Bazner S, Halpern EF, Venna N, et al. Changes in MRS neuronal markers and T cell phenotypes observed during early HIV infection. *Neurology*. 28 avr 2009;72(17):1465-72.
320. Gisslén M, Price RW, Andreasson U, Norgren N, Nilsson S, Hagberg L, et al. Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL) is a Biomarker of CNS Injury in HIV Infection: A Cross-Sectional Study. *EBioMedicine*. janv 2016;3:135-40.
321. Lewin SR, Mellors JW. HIV persistence in the CNS: the final frontier for a cure? *J Virus Erad*. 2(4):242.
322. Spudich S. Immune activation in the central nervous system throughout the course of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. mars 2016;11(2):226-33.

323. Ganesh A, Lemongello D, Lee E, Peterson J, McLaughlin BE, Ferre AL, et al. Immune Activation and HIV-Specific CD8(+) T Cells in Cerebrospinal Fluid of HIV Controllers and Noncontrollers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. août 2016;32(8):791-800.
324. Thiébaud R, Charpentier C, Damond F, Taieb A, Antoine R, Capeau J, et al. Association of Soluble CD14 and Inflammatory Biomarkers With HIV-2 Disease Progression. *Clin Infect Dis*. 15 nov 2012;55(10):1417-25.
325. Burdo TH, Weiffenbach A, Woods SP, Letendre S, Ellis RJ, Williams KC. Elevated sCD163 in plasma but not cerebrospinal fluid is a marker of neurocognitive impairment in HIV infection. *AIDS Lond Engl [Internet]*. 1 juin 2013 [cité 19 oct 2017];27(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844286/>
326. Lyons JL, Uno H, Ancuta P, Kamat A, Moore DJ, Singer EJ, et al. Plasma sCD14 is a biomarker associated with impaired neurocognitive test performance in attention and learning domains in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 août 2011;57(5):371-9.
327. Vullo V, Mastroianni CM, Lichtner M, Mengoni F, Delia S. Increased cerebrospinal fluid levels of soluble receptors for tumour necrosis factor in HIV-infected patients with neurological diseases. *AIDS Lond Engl*. sept 1995;9(9):1099-100.
328. Silveira MPT, Guttier MC, Pinheiro CAT, Pereira TV, Cruzeiro ALS, Moreira LB. Depressive symptoms in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. juin 2012;34(2):162-7.
329. Rivera-Rivera Y, Vázquez-Santiago FJ, Albino E, Sánchez M del C, Rivera-Amill V. Impact of Depression and Inflammation on the Progression of HIV Disease. *J Clin Cell Immunol [Internet]*. juin 2016 [cité 21 oct 2017];7(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966661/>
330. Rivera-Rivera Y, García Y, Toro V, Cappas N, López P, Yamamura Y, et al. Depression Correlates with Increased Plasma Levels of Inflammatory Cytokines and a Dysregulated Oxidant/Antioxidant Balance in HIV-1-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. *J Clin Cell Immunol [Internet]*. déc 2014 [cité 21 oct 2017];5(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321812/>
331. Sinha A, Ma Y, Scherzer R, Hur S, Li D, Ganz P, et al. Role of T-Cell Dysfunction, Inflammation, and Coagulation in Microvascular Disease in HIV. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 20 déc 2016 [cité 10 oct 2017];5(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210441/>
332. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. mai 1999;106(5):506-12.
333. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, et al. Long-Term Interleukin-6 Levels and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease: Two New Prospective Studies and a Systematic Review. *PLOS Med*. avr 2008;5(4):e78.

334. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 19 mai 2005;352(20):2049-60.
335. Fuster D, Cheng DM, Quinn EK, Armah KA, Saitz R, Freiberg MS, et al. Inflammatory cytokines and mortality in a cohort of HIV-infected adults with alcohol problems. *AIDS Lond Engl.* 24 avr 2014;28(7):1059-64.
336. Justice AC, McGinnis KA, Skanderson M, Chang CC, Gibert CL, Goetz MB, et al. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of « non-HIV » biomarkers. *HIV Med.* févr 2010;11(2):143-51.
337. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 21 oct 2008;5(10):e203.
338. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 15 mars 2011;203(6):780-90.
339. Justice AC, Freiberg MS, Tracy R, Kuller L, Tate JP, Goetz MB, et al. Does an Index Composed of Clinical Data Reflect Effects of Inflammation, Coagulation, and Monocyte Activation on Mortality Among Those Aging With HIV? *Clin Infect Dis.* 1 avr 2012;54(7):984-94.
340. Ferguson FG, Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* nov 1995;50(6):B378-382.
341. Wikby A, Månsson IA, Johansson B, Strindhall J, Nilsson SE. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology.* oct 2008;9(5):299-308.
342. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, Thompson J, Strindhall J, Löfgren S, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mai 2005;60(5):556-65.
343. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiol Bethesda Md.* avr 2008;23:64-74.
344. De Biasi S, Bianchini E, Nasi M, Digaetano M, Gibellini L, Carnevale G, et al. Th1 and Th17 proinflammatory profile characterizes invariant natural killer T cells in virologically suppressed HIV+ patients with low CD4+/CD8+ ratio. *AIDS Lond Engl.* 13 nov 2016;30(17):2599-610.
345. Buggert M, Frederiksen J, Noyan K, Svärd J, Barqasho B, Sönnernborg A, et al. Multiparametric Bioinformatics Distinguish the CD4/CD8 Ratio as a Suitable

- Laboratory Predictor of Combined T Cell Pathogenesis in HIV Infection. *J Immunol.* 1 mars 2014;192(5):2099-108.
346. Zheng L, Taiwo B, Gandhi RT, Hunt PW, Collier AC, Flexner C, et al. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 oct 2014;67(2):153-60.
347. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastrì E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV.* mars 2015;2(3):e98-106.
348. Babiker A, Grund B, Sharma S, Phillips A, Arribas J, Badal-Faesen S. The role of plasma HIV RNA and T cell subset counts/percentage and ratio in explaining the benefit of immediate antiretroviral therapy initiation in HIVR individuals with high CD4R counts. 2016 juill 18; 21st International AIDS Conference. Durban, South Africa.
349. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog* [Internet]. 15 mai 2014 [cité 24 oct 2017];10(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022662/>
350. Sauter R, Huang R, Ledergerber B, Battegay M, Bernasconi E, Cavassini M, et al. CD4/CD8 ratio and CD8 counts predict CD4 response in HIV-1-infected drug naive and in patients on cART. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 21 oct 2016 [cité 24 oct 2017];95(42). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079322/>
351. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiol Bethesda Md.* avr 2008;23:64-74.
352. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 12 févr 2008;117(6):743-53.
353. Justice A, McGinnis K, Skanderson M, Chang C, Gibert C, Goetz M, et al. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of 'non-HIV' biomarkers. *HIV Med.* févr 2010;11(2):143-51.
354. Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 20 févr 2013;27(4):563-72.
355. Falissard B. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie.* Masson; 2005. 388 p.
356. Ringnér M. What is principal component analysis? *Nat Biotechnol.* mars 2008;26(3):303-4.

357. Chin W. The Partial Least Squares Approach to Structural Equation Modeling. Vol. 295. 1998.
358. Wold H. Partial Least Squares. In: Encyclopedia of Statistical Sciences [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2004 [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471667196.ess1914.pub2/abstract>
359. Lebart L, Morineau A, Piron M. Statistique exploratoire multidimensionnelle. Dunod. Paris; 1995.
360. Duffau P, Wittkop L, Lazaro E, le Marec F, Cognet C, Blanco P, et al. Association of immune-activation and senescence markers with non-AIDS-defining comorbidities in HIV-suppressed patients. *AIDS Lond Engl*. 23 oct 2015;29(16):2099-108.
361. Thiébaud R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercié P, Dabis F, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidémiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS Lond Engl*. 26 mai 2000;14(8):971-8.
362. German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 sept 2012;61(1):32-40.
363. VACS Index Information and VACS Index Calculator > Veterans Aging Cohort Study | Internal Medicine | Yale School of Medicine [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <https://medicine.yale.edu/intmed/vacs/welcome/vacsindexinfo.aspx>
364. Organisation mondiale de la santé (OMS). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010 [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/III>
365. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. févr 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
366. Psomas C, Younas M, Reynes C, Cezar R, Portalès P, Tuailon E, et al. One of the immune activation profiles observed in HIV-1-infected adults with suppressed viremia is linked to metabolic syndrome: The ACTIVIH study. *EBioMedicine*. juin 2016;8:265-76.
367. Gandhi RT, Spritzler J, Chan E, Asmuth DM, Rodriguez B, Merigan TC, et al. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 août 2006;42(4):426-34.
368. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2012;7(9):e44454.

369. Grund B, Baker JV, Deeks SG, Wolfson J, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*. mai 2016;11(5):e0155100.
370. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 15 mars 2011;203(6):780-90.
371. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. mars 2011;4(2):180-7.
372. deFilippi C, Daniels LB, Bayes-Genis A. Structural heart disease and ST2: cross-sectional and longitudinal associations with echocardiography. *Am J Cardiol*. 2 avr 2015;115(7 Suppl):59B-63B.
373. Mehraj V, Jenabian M-A, Ponte R, Lebouché B, Costiniuk C, Thomas R, et al. The plasma levels of soluble ST2 as a marker of gut mucosal damage in early HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 19 juin 2016;30(10):1617-27.
374. Miyagaki T, Sugaya M, Yokobayashi H, Kato T, Ohmatsu H, Fujita H, et al. High levels of soluble ST2 and low levels of IL-33 in sera of patients with HIV infection. *J Invest Dermatol*. mars 2011;131(3):794-6.
375. Abraham AG, Darilay A, McKay H, Margolick JB, Estrella MM, Palella FJ, et al. Kidney Dysfunction and Markers of Inflammation in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*. 1 oct 2015;212(7):1100-10.
376. Morlat P, Vivot A, Vandenhende M-A, Dauchy F-A, Asselineau J, Déti E, et al. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004–2012. *PLOS ONE*. juin 2013;8(6):e66223.
377. Mialich MS, Dos Santos AP, da Silva BR, de Paula FJA, Jordão AA, Navarro AM. Relationship Between Adiposity Indices, Lipodystrophy, and Sarcopenia in HIV-Positive Individuals With and Without Lipodystrophy. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. mars 2017;20(1):73-81.
378. Imp BM, Rubin LH, Tien PC, Plankey MW, Golub ET, French AL, et al. Monocyte Activation Is Associated With Worse Cognitive Performance in HIV-Infected Women With Virologic Suppression. *J Infect Dis*. 1 janv 2017;215(1):114-21.
379. Jespersen S, Pedersen KK, Anesten B, Zetterberg H, Fuchs D, Gisslén M, et al. Soluble CD14 in cerebrospinal fluid is associated with markers of inflammation and axonal damage in untreated HIV-infected patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 21 avr 2016;16:176.

380. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, Palella FJ, Gardner EM, Macatangay BJC, et al. Suboptimal Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Higher Levels of Inflammation Despite HIV Suppression. *Clin Infect Dis*. 15 déc 2016;63(12):1661-7.
381. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, Fletcher JL, Slike B, Pinyakorn S, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 janv 2017;64(2):124-31.
382. Van Epps P, Kalayjian RC. Human Immunodeficiency Virus and Aging in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 12 sept 2017;
383. Marriott JB, Cookson S, Carlin E, Youle M, Hawkins DA, Nelson M, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Trial of Thalidomide in Asymptomatic HIV-Positive Patients: Clinical Tolerance and Effect on Activation Markers and Cytokines. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 10 déc 1997;13(18):1625-31.
384. Prattichizzo F, Giuliani A, Recchioni R, Bonafè M, Marcheselli F, De Carolis S, et al. Anti-TNF- α treatment modulates SASP and SASP-related microRNAs in endothelial cells and in circulating angiogenic cells. *Oncotarget*. 2 mars 2016;7(11):11945-58.
385. Aslangul E, Fellahi S, Assoumou LK, Bastard J-P, Capeau J, Costagliola D. High-sensitivity C-reactive protein levels fall during statin therapy in HIV-infected patients receiving ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS Lond Engl*. 15 mai 2011;25(8):1128-31.
386. Calza L, Vanino E, Salvadori C, Manfredi R, Colangeli V, Cascavilla A, et al. Tenofovir/emtricitabine/efavirenz plus rosuvastatin decrease serum levels of inflammatory markers more than antiretroviral drugs alone in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. févr 2014;15(1):1-13.
387. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM, Funderburg NT, McComsey GA. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 15 avr 2014;209(8):1156-64.
388. Fichtenbaum CJ, Evans SE, Aberg JA. High-sensitivity C-reactive protein levels do not decrease with the use of statins in all persons with HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 23 oct 2011;25(16):2053.
389. De Wit S, Delforge M, Necsoi CV, Clumeck N. Downregulation of CD38 activation markers by atorvastatin in HIV patients with undetectable viral load. *AIDS Lond Engl*. 19 juin 2011;25(10):1332-3.
390. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, Qin J, Rehm C, Metcalf J, et al. High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Infect Dis*. 15 mars 2011;203(6):756-64.

391. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, Storer N, Labbato D, Clagett B, et al. Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2014;58(4):588-95.
392. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, Labbato D, Juchnowski S, Ferrari B, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T-cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 avr 2015;68(4):396-404.
393. O'Brien MP, Hunt PW, Kitch DW, Klingman K, Stein JH, Funderburg NT, et al. A Randomized Placebo Controlled Trial of Aspirin Effects on Immune Activation in Chronically Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults on Virologically Suppressive Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 19 janv 2017 [cité 18 oct 2017];4(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5414028/>
394. Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, Passerini S, Terzi R, Argentero B, et al. Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, antiretroviral therapy-treated immunologic nonresponders. *Blood*. 22 sept 2011;118(12):3263-72.
395. Routy J-P, Angel J, Patel M, Kanagaratham C, Radzioch D, Kema I, et al. Assessment of chloroquine as a modulator of immune activation to improve CD4 recovery in immune nonresponding HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Med*. 1 janv 2015;16(1):48-56.
396. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 15 mai 2011;203(10):1474-83.
397. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 21 sept 2017;377(12):1119-31.
398. Caby F, writing committee of the CD4+/CD8+ Ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). CD4+/CD8+ ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 31 juill 2017;31(12):1685-95.
399. Sorlí ML, Guelar A, Montero M, González A, Rodríguez E, Knobel H. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 août 2008;48(4):506-8.
400. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV*. mars 2015;2(3):e98-106.

401. Le L, Robertson KR, Emu B. CD4/CD8 ratio associates with neuropsychologic performance during early HIV infection. 2017 févr 13; CROI 2017, Seattle, Washington.
402. Menozzi M, Zona S, Santoro A, Carli F, Stentarelli C, Mussini C, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2 nov 2014 [cité 17 oct 2017];17(4). Disponible sur: <http://jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19709>
403. Hema MN, Ferry T, Dupon M, Cuzin L, Verdon R, Thiébaud R, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161594.
404. Justice AC, Modur SP, Tate JP, Althoff KN, Jacobson LP, Gebo KA, et al. Predictive accuracy of the Veterans Aging Cohort Study index for mortality with HIV infection: a North American cross cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 févr 2013;62(2):149-63.
405. Ferguson FG, Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. nov 1995;50(6):B378-382.
406. Wikby A, Månsson IA, Johansson B, Strindhall J, Nilsson SE. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology*. oct 2008;9(5):299-308.
407. Strindhall J, Skog M, Ernerudh J, Bengner M, Löfgren S, Matussek A, et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study. *Age*. juin 2013;35(3):985-91.
408. Dysangco A, Liu Z, Stein JH, Dubé MP, Gupta SK. HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183511.
409. Bastard J-P, Fellahi S, Couffignal C, Raffi F, Gras G, Hardel L, et al. Increased systemic immune activation and inflammatory profile of long-term HIV-infected ART-controlled patients is related to personal factors, but not to markers of HIV infection severity. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1816-24.
410. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy F-A, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS Lond Engl*. 28 janv 2013;27(3):391-400.
411. Richert L, Brault M, Mercié P, Dauchy F-A, Bruyand M, Greib C, et al. Decline in locomotor functions over time in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 19 juin 2014;28(10):1441-9.

Références

412. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS Lond Engl.* 30 janv 2008;22(3):395-402.
413. Youm Y-H, Grant RW, McCabe LR, Albarado DC, Nguyen KY, Ravussin A, et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab.* 1 oct 2013;18(4):519-32.
414. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr.* févr 2006;83(2):447S-455S.
415. Walsh JG, Reinke SN, Mamik MK, McKenzie BA, Maingat F, Branton WG, et al. Rapid inflammasome activation in microglia contributes to brain disease in HIV/AIDS. *Retrovirology.* 13 mai 2014;11:35.
416. Tan HY, Yong YK, Andrade BB, Shankar EM, Ponnampalavanar S, Omar SFS, et al. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Lond Engl.* 20 févr 2015;29(4):421-31.

Annexe A

Article original soumis dans une revue à comité de lecture

P. Duffau*, A. Ozanne*, F. Bonnet, E. Lazaro, C. Cazanave, P. Blanco, E. Rivière, A. Desclaux, C. Hyernard, N. Gensous, I. Pellegrin*, L. Wittkop* (*equal contribution).

Multimorbidity, risk of age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV-suppressed adults. Soumis à AIDS en novembre 2017.

Multimorbidity, risk of age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV-suppressed adults

Authors & Affiliations

P. Duffau^{*1,2}, A. Ozanne^{*3}, F. Bonnet^{3,4}, E. Lazaro, C^{1,5}. C. Cazanave⁶, P. Blanco^{1,7}, E. Rivière⁴, A. Desclaux⁶, C. Hyernard, N. Gensous, I. Pellegrin^{*3,7}, L. Wittkop^{*3,8} (*equal contribution).

¹CNRS-UMR 5164 Immuno ConcEpT, Bordeaux University and Bordeaux Hospital, F-33000 Bordeaux, France

²CHU de Bordeaux, Service de médecine interne et immunologie clinique, F-33000 Bordeaux, France

³Univ. Bordeaux, ISPED, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team MORPH3EUS, UMR 1219, CIC-EC 1401, F-33000 Bordeaux, France

⁴CHU de Bordeaux, service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, F-33000 Bordeaux, France.

⁵CHU de Bordeaux, Service de Médecine Interne, Hôpital Haut-Lévêque, F-33680 Pessac France

⁶CHU de Bordeaux, Service de Maladies infectieuses et Tropicales, F-33000 Bordeaux, France

⁷CHU de Bordeaux, Laboratoire d'Immunologie et Immunogénétique, Univ. Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

⁸CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, F-33000 Bordeaux, France

Keywords: Cellular markers; chronic immune activation; senescence; soluble markers; inflammation; HIV-infection; antiretroviral therapy; age-related comorbidities

ABSTRACT

Background: The widespread introduction of combination antiretroviral therapy (cART) has increased survival of HIV+ patients. However, the prevalence of age-related comorbidities remains higher than that of the general population, suggesting that individuals with HIV suffer from accelerated aging. Immune activation, -senescence and inflammation could play an important role in this process.

Methods: The CIADIS (Chronic Immune Activation and Senescence) sub-study analyzed biomarkers of activation, differentiation, and senescence of T-cells in a cellular-CIADIS weighted score, while biomarkers of inflammation were analyzed in a soluble-CIADIS weighted score using principal component analysis. Adjusted logistic regression and Cox proportional hazard models were used to determine the association between CIADIS weighted scores and 1) the presence of multimorbidity, 2) time to occurrence of the first new age-related comorbidity, and 3) time to death, over a 3-year follow-up period.

Results: Of 828 patients with an undetectable viral load, a higher cellular-CIADIS weighted score and higher TNFRI levels were independently associated with the presence of multimorbidity (OR=1.3; 95% CI 1.0-1.6; P=0.02), but the soluble-CIADIS weighted score was not (OR=1.1; 95% CI 0.9-1.3; P=0.33). A higher cellular-CIADIS weighted score (HR=2.2; P<0.01), higher VACS and IRP scores, lower CD4/CD8 ratio, and higher levels of CD8 activation were associated with a higher risk of age-related comorbidities. Only TNFRI was associated with mortality in a 3 year period.

Conclusions: The cellular-CIADIS weighted score was independently associated with both multimorbidity at inclusion and the risk of new age-related comorbidity during a 3 year follow-up. TNFRI was associated a higher risk for mortality.

Keywords: Cellular markers; chronic immune activation; senescence; soluble markers; inflammation; HIV-infection; antiretroviral therapy; age-related comorbidities

INTRODUCTION

Combination antiretroviral therapy (cART) has increased survival of HIV+ patients [1]. However, the prevalence of age-related comorbidities remains higher than that of the general population, suggesting that individuals with HIV suffer from accelerated aging [2] [3]. There are common hallmarks of aging that are thought to contribute to age-related comorbidities including cellular senescence and systemic immune activation. Senescent cells develop a defined secretory profile composed of proteases and pro-inflammatory cytokines known as the senescence-associated secretory phenotype (SASP) [4]. Importantly, there is not a single marker to specifically identify all senescent cells, and therefore, it is crucial to examine multiple markers to study different aspects of the senescent phenomena.

Cellular senescence may be a possible therapeutic target for age-related comorbidities [6] [7]. Aging and HIV-infection have been associated with immunosenescence, represented by a gradual deterioration of the immune system marked especially by T-cell dysfunction, through a change of their activation status and their secretory profile towards pro-inflammatory cytokines [8] [9] [10]. This persistent inflammatory state, defined as "inflammaging", has been linked to an increased risk of subsequent morbidity and mortality in HIV patients who experience premature ageing, and has emerged as an important target for intervention in the modern treatment era [11] [12] [13]. Senescence may therefore play a role in the development of various comorbidities experienced even if little is known about what drives senescence in the context of HIV infection [5]. Previously, the association between markers representative of T-cell activation, senescence and inflammation with age-related comorbidities has been assessed [12,14–16], however, none of these studies considered potential additive or interactive effects.

We assessed the association of a combination of immune-activation, -senescence and inflammation biomarkers summarized in 2 scores and i) the presence of multimorbidity, ii) the risk of age-related comorbidities, and iii) mortality over a 3-year follow-up period in cART treated HIV patients.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Patients included in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, a hospital-based cohort with a prospective data collection of HIV-1 infected patients in France were consecutively enrolled in the CIADIS sub-study between October 2011 and May 2013 (inclusion) for the evaluation of cellular immune activation or senescence and biomarkers of inflammation [17] [18].

Definition of age-related comorbidities

Age-related comorbidities were defined using International Classification of Diseases-10 (ICD-10) codes [17].

Measurement of immune activation, senescence and inflammation markers

Blood samples were analyzed at the Bordeaux University Hospital by flow cytometry using a NAVIOS flow cytometer (Beckman-Coulter). The assessment of activation and senescence markers was performed as previously described [17], and soluble markers were measured by ELISA and CBA (see Supplementary methods A) at inclusion.

Statistical analysis

Determination of cellular- and soluble-CIADIS weighted scores

We performed a principal component analysis (PCA) as previously described [17] [18]. We included eight cellular immune markers (percentages of activated, senescent, naïve, and terminally differentiated CD4+ and CD8+ T cells) and 12 soluble markers (see Supplementary Figure 1). Development of the PCA allowed for the selection of two independent weighted scores: the “cellular-CIADIS weighted score” (Principal Component 1 (PC1)) and the “soluble-CIADIS weighted score” (PC2) (see Supplementary Figure 2). The two weighted CIADIS-scores were categorized by the interquartile range: low profile (\leq Q1), medium profile (Q1-Q3), and high profile ($>$ Q3).

Main outcome variables

Multimorbidity at inclusion was defined as at least 3 comorbidities among: eGFR <60 ml/min, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular events, hypertension, degenerative CNS disorders, and cancer. For the longitudinal analysis, the main outcome variables were 1) the time to the occurrence of a new age-related comorbidity (those described above) and 2) the time to all-cause death over a 3-year follow-up period. Patients were censored at their last follow-up date. For the primary outcome, patients who died were censored at their death date.

Factors associated with multimorbidity at inclusion in the CIADIS sub-study

Logistic regression models were used to study the association of the two weighted scores with multimorbidity at inclusion. All biomarkers were tested separately in univariable analyses and only biomarkers with a p-value of less than 0.05 were selected for multivariable analyses. The percentages of CD8+DR T cells and levels of TNFR1 were strongly associated with multimorbidity, and as they might summarize the cellular and soluble CIADIS weighted scores respectively, we performed multivariable analyses with these markers separately. All models were adjusted for identified confounding factors (age, sex, CDC classification and cumulative duration on cART), and defined as: Model 1 integrated both the cellular-CIADIS and the soluble-CIADIS weighted score; Model 2: cellular-CIADIS weighted score + TNFR1; Model 3: CD8+DR + soluble-CIADIS weighted score; Model 4: CD8+DR + TNFR1; Model 5: the CD4/CD8 ratio [21] [22] [23]; Model 6: the Veterans Aging Cohort Study (VACS) index, and Model 7: the immune risk profile (IRP) score [19] [20].

Factors associated with the risk of a new age-related comorbidity or mortality within the 3-year follow-up

Cox proportional hazards models with delayed entry were used to determine factors associated with non-age-related comorbidities and all-cause mortality. Concerning the association between biomarkers and the risk of a novel age-related comorbidity, we performed the same 7 adjusted models as described above but adjusted for age, sex, CDC classification, number of other non-HIV related comorbidities at inclusion and CD4+ cell count at inclusion. Regarding the association between biomarkers and mortality, we performed multivariable analysis with TNFR1, BAFF BLYSS, and IL-6 instead of the soluble CIADIS score. The models are defined as: Model 1 integrated

both the cellular-CIADIS and the soluble-CIADIS weighted score; Model 2: cellular-CIADIS weighted score + TNFR1; Model 3: cellular-CIADIS weighted score + BAFF BLYSS; Model 4: cellular-CIADIS weighted score + IL-6. Models 5 to 7 were as previously described above for the risk of a new age-related comorbidity.

Since it has been hypothesized in the published literature that different markers could be involved depending on the comorbidity of interest, we performed several supplementary analyses in which the main outcome variable “the presence of multimorbidity” or “the time to the first novel age-related comorbidity” was replaced separately by each of the above listed age-related comorbidities (see Supplementary Methods B).

Analyses were performed using SAS® 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) and the free software R 3.1.2 using the R package «FactoMineR».

RESULTS

Patient characteristics

Of 3,500 patients followed in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1010 patients were included in the CIADIS study, of whom 828 (82%) had available cellular and soluble immune biomarkers and an HIV RNA <40 copies/mL (see Supplementary Figure 2).

Characteristics at inclusion are shown in **Table 1**. The median age was 51 years (IQR: 45-57) and 75% were men. Patients received cART for a median of 13 years (IQR: 8-16 years) and the median duration of HIV viral suppression was 5 years (IQR: 2-9). The median CD4+ T-cell count was 579/mm³ (IQR: 431-760 cells/mm³) and 23% of patients were CDC stage C. Hepatitis B (HBV) or Hepatitis C viral (HCV) co-infections were reported in 23% and 7% of patients, respectively. A positive CMV serology was found in 89% of patients. Hypertension and dyslipidemia were the most frequent comorbidities representing 45% and 43% of patients, respectively. Diabetes, cardiovascular disease, cancers and neurocognitive disorders accounted for 13%, 10%, 14% and 3% of patients, respectively.

Patients with multimorbidity were older, more frequently male, presented more often with a CDC stage C, a longer duration of cART, and a significantly longer CD4+ T cell count nadir measurement compared to patients with less than 3 comorbidities at inclusion ($P < 0.01$). There was no difference in the CD4+ T-cell count, HBV or HCV

co-infections, or positive CMV serology among patients having <3 or ≥ 3 comorbidities.

Association between the CIADIS weighted scores and multimorbidity at inclusion

The cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted scores, VACS index, and IRP score were all significantly higher in patients with multimorbidity compared to patients having <3 age-related comorbidities ($P < 0.01$).

Percentages of CD4+ and CD8+ T-cell expressing activation markers (HLA-DR, $P < 0.01$) and senescence markers (CD57+CD28-, $P < 0.01$; TEMRA, $P < 0.01$) were significantly higher in patients having multimorbidity compared to patients having <3 comorbidities. Percentages of naïve CD4+ and CD8+ T cells were significantly lower in patients with multimorbidity compared to patients having <3 comorbidities ($P < 0.01$) (**Table 2**).

Regarding levels of soluble markers, D-Dimer ($P < 0.01$), sCD163 ($P < 0.01$), sCD14 ($P = 0.04$), TNFR1 ($P < 0.01$) and CRP ($P = 0.02$) were significantly higher in patients with multimorbidity compared to patients having <3 comorbidities. No difference was found for levels of BAFF/BLYSS, MPO, sCD54, IL-18, IP10 or IL-6. The CD4/CD8 ratio was not different between patients with multimorbidity and patients having <3 comorbidities (**Table 2**).

In multivariable analysis (**Figure 1**), the cellular-CIADIS weighted score remained significantly associated with multimorbidity, independent of the soluble-CIADIS weighted score (OR=1.3; 95% CI 1.0-1.6; $P < 0.02$). The soluble-CIADIS weighted score, CD4/CD8 ratio, VACS index and IRP score were not associated with multimorbidity. TNFR1 remained significantly associated with multimorbidity, independent of the cellular-CIADIS weighted score (OR=1.3; 95% CI 1.1-1.6; $P < 0.01$) and also after adjustment for percentages of CD8+DR T cells (OR=1.3; 95% CI 1.1-1.6; $P < 0.01$) (Fig 1). In contrast to the cellular CIADIS score, percentages of CD8+DR T cells, adjusted on the soluble CIADIS weighted score or on TNFR1, were not found to be independently associated with multimorbidity (see univariable analysis in Supplementary Table 1).

In supplementary analyses, each of the above listed age-related comorbidities was studied separately (see Supplementary Figure 3) demonstrating that the soluble-CIADIS weighted score and TNFR1, as well as CD4+-T cell activation and

senescence markers (OR=1.3; 95% CI 1.1-1.7; P<0.01 and OR=1.2; 95% CI 1.0-1.5; P=0.03, respectively) were significantly associated with the presence of cardiovascular disease in adjusted analyses. CD4⁺-T cell activation was significantly associated with dyslipidemias, independent of the soluble-CIADIS weighted score and also independent of TNFR1. TNFR1 and a higher VACS score remained significantly associated with the presence of diabetes in adjusted analyses. None of the other cellular or soluble markers, nor the CD4/CD8 ratio or IRP score were associated with any age-related comorbidity, considered separately.

Effect of the CIADIS weighted scores on the occurrence of a new age-related comorbidity at 3 years follow-up

The median follow-up was 3 years (IQR 1-4). The incidence of a new non-HIV related comorbidity was 17 per 100 person-years (PY) (95% CI [15 - 18]).

In adjusted analyses, a higher cellular-CIADIS weighted score remained significantly associated with a higher risk of an age-related comorbidity, independent of the soluble-CIADIS weighted score (HR=2.2; 95% CI 1.6-3.1; P<0.01), sex, CDC classification, number of non-AIDS-related comorbidities and CD4⁺ T-cell count at inclusion. Similar results were found after adjustment for TNFR1 levels (HR=2.3; 95% CI 1.6-3.2; P<0.01). A higher percentage of CD8⁺DR T cells were significantly associated with a higher risk for a new age-related comorbidity, independent of the soluble-CIADIS weighted score (HR=2.0; 95% CI 1.4-2.7; P<0.01) and also in a model adjusted for TNFR1 levels (HR=2.1; 95% CI 1.5-2.8; P<0.01) (**Figure 2**). A lower CD4/CD8 ratio (HR=0.6; 95% CI 0.4-0.7; P<0.01), a higher VACS index (HR=1.3; 95% CI 1.1-1.5; P<0.01) and a higher IRP score (HR=1.1; 95% CI 1.0-1.2; P<0.01) were associated with a higher risk for a new age-related comorbidity (**Figure 2**). Neither the soluble-CIADIS weighted score nor TNFR1 levels were associated with the occurrence of a new comorbidity (see univariable analysis in Supplementary Table 2).

When replacing the main outcome variable “occurrence of new age-related comorbidity” by separately analyzing each of the above listed non-HIV-related comorbidities, none of the cellular and soluble biomarkers was associated with a higher risk for diabetes, degenerative disorders, cancer and hypertension (see Supplementary Figure 4). Higher CD4⁺ DR percentages and higher cellular-CIADIS weighted score were significantly associated with cardiovascular disease (P=0.02) or

dyslipidemia ($P < 0.01$), respectively. A higher IRP score was associated with a higher risk of dyslipidemia, whereas a higher VACS score was associated with a higher risk of hypertension. A lower CD4/CD8 ratio was associated with a higher risk for hypertension and dyslipidemia.

Effect of the CIADIS weighted scores on all-cause mortality

There were 24 deaths during follow-up. The mortality rate was 0.8 per 100 PY (95% CI [0.5 – 1.2]).

In univariable analysis (see Supplementary Table 3), higher soluble CIADIS-weighted score as well as higher TNFR1 and BAFF/BLYSS levels were significantly associated with a higher risk of all-cause mortality ($P < 0.01$). Neither the cellular CIADIS-weighted score nor any of the T-cell subsets studied, including CD8+DR, were associated with a higher risk of all-cause mortality. In adjusted analysis, higher levels of TNFR1 and BAFF/BLYSS were significantly associated with a higher risk of all-cause mortality (HR=1.6; 95% CI 1.2-2.1; $P < 0.01$) (**Figure 3**). The cellular-CIADIS weighted score, soluble-CIADIS weighted score, IL-6 levels, VACS index, IRP score and CD4/CD8 ratio were not found to be associated with the occurrence of death.

DISCUSSION

In an exhaustive assessment of immune activation and inflammation markers in 828 successfully treated patients, we found a significant association between the cellular-CIADIS weighted score and multimorbidity as well as the risk of a new age-related comorbidity. Interestingly, CD8 T-cell activation was also found to be strongly associated with the occurrence of a new comorbidity. Our results are in accordance with the work published by Erlandson *et al.*, where higher CD8 T-cell activation was found to be associated with functional impairment [22], but our work partly contrasts published work by Tenorio *et al.*, where T-cell activation was not related to a higher risk of non-AIDS-defining events [12]. The difference in findings might be explained by differences in patient characteristics, especially regarding the duration since diagnosis and the duration of viral load suppression, both significantly longer as reported in the current study.

Several studies have demonstrated that persistent innate immune activation could predict age-related morbidities. The first such study was an analysis of IL-6 and D-dimer data from the SMART trial, which linked inflammation and coagulation to subsequent comorbidities in HIV infection [23]. Since then, many studies have been published demonstrating heterogeneous results concerning the association between inflammation markers and age-related comorbidities. Some studies presented data with small patient sample sizes, younger patients, different timing of measurements, or considered only a few comorbidities with limited number of biomarkers [12] [24] [25] [26]. We studied the soluble-CIADIS weighted score composed of 12 soluble biomarkers, of which 5 were included in the SASP phenotype. We found that the soluble-CIADIS weighted score was not associated with multimorbidity, nor with the occurrence of a new age-related comorbidity. Interestingly, we showed a singularity for TNFR1, which was found to be associated with higher risk of multimorbidity and mortality.

Most previous studies showed that patients on cART often fail to normalize the CD4/CD8 ratio. In our study, we found that the CD4/CD8 ratio predicts the risk of age-related comorbidity but was not associated with multimorbidity in the cross-sectional study. Hema *et al.*, recently published findings from the APROCO/COPILOTE cohort showing that the CD4/CD8 ratio was associated with non AIDS-defining cancers but did not add supplementary prognostic information when added to the CD4+ cell count [27]. Of note, in comparison to the CIADIS cohort, the median age of the APROCO/COPILOTE cohort was much older, the median CD4/CD8 ratio was lower, and all patients were not virologically suppressed. Interestingly, Menozzi *et al.*, showed that the CD4/CD8 ratio was not associated with multimorbidity in a study population comparable to the CIADIS cohort [28].

The VACS index was specifically constructed to indicate increasing risk of all-cause mortality in HIV patients with increasing score [19]. The IRP score represents a cluster of factors that were strongly predictive of earlier mortality among a very old Swedish cohort, as well as in younger individuals. We looked at the association of the VACS index, IRP, CD4/CD8 ratio, CIADIS weighted scores, CD8+DR expression, TNFR1 levels, and mortality. Only higher TNFR1 levels were significantly associated with mortality. These data underscore that the VACS index as well as IRP are perhaps not suitable in well-controlled and suppressed patients.

It is important to identify new biomarkers to implement in clinical practice in order to identify patients at increased risk of developing comorbidities or death. Our data suggest that TNFR1 might be one of these factors. At all stages of HIV infection, increased amounts of TNF-alpha and TNF-alpha receptors can be detected in the plasma [29] [30]. In controlled HIV-infected patients, increased levels of TNFR1 have been associated with most non-AIDS-related comorbidities, frailty, and mortality. Therefore, TNF blocking agents and/or TNF inhibitor therapy could be useful in the context of HIV. A considerable advantage in favor of using anti-TNF therapy in HIV-1 infected patients is its safety, since no increase in the mortality rate has been observed [32]. Recently, it has been shown that the TNF-alpha blocker, adalimumab, could induce epigenetic modifications in cells undergoing senescence in a model of breast cancer, thus contributing to the attenuation of SASP promoting effects [33].

There are several limitations in our study. Regarding the risk of each specific comorbidity, the low number of incident cases for some age-related comorbidities and death could have limited the power of the longitudinal analysis. The construction of both CIADIS scores was not specifically oriented for a specific comorbidity and was an explorative analysis for considering "immune and inflammation" profiles. Considering the large number of biomarkers, many statistical tests and models were performed. This may have increased the number of significant associations. Nonetheless, strengths of our study included the study design (consecutive enrollment of study participants in the ANRS CO13 Aquitaine cohort), prospective standardized data collection, and the consideration of activation and inflammation markers at the same time (allowing for the study of specific patient profiles).

Owing to the complexity of the ageing process and its multifactorial components, it could be difficult to identify pertinent 'universal' biomarkers. Future studies could be expanded to include more focused biomarkers linked to different mechanisms, tissue dysfunctions, and/or comorbidities. Current strategies to limit immune activation and inflammation in order to prevent the occurrence of non-AIDS-related comorbidities are only marginally successful [34] [35] [36] [37]. Since HIV eradication is currently impossible, intensive studies are needed to determine if and how immune activation can be silenced in HIV infection.

REFERENCES

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* **2017**;
2. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2011**; 53:1120–1126.
3. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2014**; 59:1787–1797.
4. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature* **2014**; 509:439–446.
5. Cohen J, Torres C. HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging. *Ageing Res. Rev.* **2017**; 36:117–124.
6. Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell* **2017**; 169:132–147.e16.
7. de Keizer PLJ. The Fountain of Youth by Targeting Senescent Cells? *Trends Mol. Med.* **2016**;
8. Zanni F, Vescovini R, Biasini C, et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8⁺ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp. Gerontol.* **2003**; 38:981–987.
9. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4⁺ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* **2003**; 187:1534–1543.
10. Appay V, Kelleher AD. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2016**; 11:242–249.
11. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* **2013**; 39:633–645.
12. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J. Infect. Dis.* **2014**; 210:1248–1259.
13. Bandera A, Colella E, Rizzardini G, Gori A, Clerici M. Strategies to limit immune-activation in HIV patients. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2017**; 15:43–54.

14. Justice AC, McGinnis KA, Skanderson M, et al. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of 'non-HIV' biomarkers. *HIV Med.* **2010**; 11:143–151.
15. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2012**; 55:600–607.
16. Papagno L, Spina CA, Marchant A, et al. Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS Biol.* **2004**; 2:E20.
17. Duffau P, Wittkop L, Lazaro E, et al. Association of immune-activation and senescence markers with non-AIDS-defining comorbidities in HIV-suppressed patients. *AIDS Lond. Engl.* **2015**; 29:2099–2108.
18. Ozanne A, Duffau P, Dauchy F-A, et al. Activation, senescence and inflammation markers in HIV patients: association with renal function. *AIDS Lond. Engl.* **2017**; 31:1119–1128.
19. Justice AC, Modur SP, Tate JP, et al. Predictive accuracy of the Veterans Aging Cohort Study index for mortality with HIV infection: a North American cross cohort analysis. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999* **2013**; 62:149–163.
20. Ferguson FG, Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **1995**; 50:B378-382.
21. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J. Infect. Dis.* **2016**; 214 Suppl 2:S44-50.
22. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* **2013**; 208:249–259.
23. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* **2008**; 5:e203.
24. Freiberg MS, Bebu I, Tracy R, et al. D-Dimer Levels before HIV Seroconversion Remain Elevated Even after Viral Suppression and Are Associated with an Increased Risk of Non-AIDS Events. *PLoS One* **2016**; 11:e0152588.
25. Borges ÁH, Silverberg MJ, Wentworth D, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS Lond. Engl.* **2013**; 27:1433–1441.
26. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One* **2012**; 7:e44454.

27. Hema MN, Ferry T, Dupon M, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PloS One* **2016**; 11:e0161594.
28. Menozzi M, Zona S, Santoro A, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk. *J. Int. AIDS Soc.* **2014**; 17:19709.
29. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2017**; 64:124–131.
30. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, et al. Suboptimal Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Higher Levels of Inflammation Despite HIV Suppression. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2016**; 63:1661–1667.
31. Marriott JB, Cookson S, Carlin E, et al. A double-blind placebo-controlled phase II trial of thalidomide in asymptomatic HIV-positive patients: clinical tolerance and effect on activation markers and cytokines. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **1997**; 13:1625–1631.
32. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int. J. Dermatol.* **2006**; 45:689–692.
33. Prattichizzo F, Giuliani A, Recchioni R, et al. Anti-TNF- α treatment modulates SASP and SASP-related microRNAs in endothelial cells and in circulating angiogenic cells. *Oncotarget* **2016**; 7:11945–11958.
34. Calza L, Vanino E, Salvadori C, et al. Tenofovir/emtricitabine/efavirenz plus rosuvastatin decrease serum levels of inflammatory markers more than antiretroviral drugs alone in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *HIV Clin. Trials* **2014**; 15:1–13.
35. O'Brien MP, Hunt PW, Kitch DW, et al. A Randomized Placebo Controlled Trial of Aspirin Effects on Immune Activation in Chronically Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults on Virologically Suppressive Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect. Dis.* **2017**; 4:ofw278.
36. Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, et al. Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, antiretroviral therapy-treated immunologic nonresponders. *Blood* **2011**; 118:3263–3272.
37. Routy J-P, Angel JB, Patel M, et al. Assessment of chloroquine as a modulator of immune activation to improve CD4 recovery in immune nonresponding HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Med.* **2015**; 16:48–56.

TABLES

Table 1: Relationship of baseline characteristics to comorbidities

Characteristic	Total (N=828)	<3 comorbidities (N=678)	≥3 comorbidities (N=150)	P ^b
Sex, n (%)				<0.01
<i>Male</i>	622 (75)	488 (72)	134 (89)	
<i>Female</i>	206 (25)	190 (28)	16 (11)	
Age (years)*	51 (45; 57)	50 (44; 55)	57 (52; 65)	<0.01
Transmission risk group, n (%)				0.33
<i>MSM</i>	359 (43)	286 (42)	73 (49)	
<i>Heterosexual</i>	281 (34)	233 (34)	48 (32)	
<i>Drug users</i>	115 (14)	100 (15)	15 (10)	
<i>Others</i>	73 (9)	59 (9)	14 (9)	
Duration since first seropositive report (years)*	16 (10; 22)	18 (14; 22)	17 (11; 22)	<0.01
CDC classification, n (%)				<0.01
A	417 (50)	369 (55)	48 (32)	
B	224 (27)	178 (26)	46 (31)	
C	187 (23)	131 (19)	56 (37)	
Patients on ART, n (%)				0.07
<i>2NRTI s + 1PI/r</i>	342 (42)	290 (43)	52 (35)	
<i>2NRTI s + 1NNRTI</i>	256 (31)	214 (32)	42 (28)	
<i>Others</i>	225 (27)	169 (25)	56 (37)	
Time since first ART (years)*	13 (8;16)	13 (8 ; 16)	15 (12 ; 17)	<0.01
Duration of viral suppression (years)*	5 (2 ; 9)	5 (2 ; 9)	6 (3 ; 10)	0.04
CD4⁺ nadir (cells/mm³)*	203 (103 ; 303)	210 (111 ; 304)	185 (83 ; 277)	0.06
Time since CD4⁺ nadir measurement (years)*	8 (5 ; 15)	8 (5 ; 14)	12 (6 ; 16)	<0.01
CD4⁺ cell count (cells/mm³)*	579 (431; 760)	580 (438 ; 751)	539 (403 ; 780)	0.91
CMV, n(%)	599 (89)	491 (89)	108 (88)	0.72
Hepatitis B Virus infection, n(%)	58 (7)	46 (7)	12 (8)	0.63
Hepatitis C Virus infection, n(%)	187 (23)	159 (24)	28 (19)	0.19

Table 1: end.

Characteristic	Total (N=828)	<3 comorbidities (N=678)	≥3 comorbidities (N=150)	P ^b
Diabetes n(%)	109 (13)	25 (4)	84 (56)	<u><0.01</u>
Dyslipidemia, n(%)	354 (43)	216 (32)	138 (92)	<u><0.01</u>
Cardiovascular disease, n(%)	85 (10)	19 (3)	66 (44)	<u><0.01</u>
Hypertension, n(%)	374 (45)	233 (34)	141 (94)	<u><0.01</u>
Degenerative CNS disorders, n(%)	25 (3)	15 (2)	10 (7)	<u><0.01</u>
AIDS and non-AIDS related cancers, n(%)	117 (14)	63 (9)	54 (36)	<u><0.01</u>

Legend: * Values are medians (IQR) unless stated otherwise; § CMV serology was available for 675 patients. ^aStudent's t-test or Mann-Whitney U test was used for quantitative variables / Chi-square test or Fisher's exact test was used for qualitative variables. MSM: Men who have sex with men; CDC: Center for Disease Control; ART: antiretroviral therapy; CMV: cytomegalovirus; NRTIs: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; PI/r: ritonavir boosted protease Inhibitors; NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; CNS: central nervous system.

Table 2: Relationship of baseline immune scores and immune markers to comorbidities

Characteristics	Total (N=828)	<3 comorbidities (N=678)	≥3 comorbidities (N=150)	p ^b
Cellular CIADIS score	-0.1 (-1.5;1.6)	-0.4 (-1.7;1.3)	0.9 (-0.5;2.5)	<u><0.01</u>
Soluble CIADIS score	-0.1 (-1.2;1.2)	-0.2 (-1.3;1.1)	0.3 (-0.7;1.4)	<u><0.01</u>
VACS	18 (10 ; 28)	16 (6 ; 27)	23 (12 ; 37)	<u><0.01</u>
IRP	2 (1 ; 4)	2 (1 ; 4)	3 (2 ; 5)	<u><0.01</u>
CD4⁺/CD8⁺ ratio*	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.7 (0.5 ; 1.1)	0.12
T-Lymphocytes: CD4*				
<i>CD4+ DR+ (%)</i>	14 (10;19)	13 (10 ; 18)	15 (11;21)	<u><0.01</u>
<i>CD4+CD57+CD28- (%)</i>	3 (1;7)	2 (0 ; 7)	4 (1;10)	<u><0.01</u>
<i>CD4+TN (%)</i>	40 (28;51)	41 (30 ; 52)	33 (22;47)	<u><0.01</u>
<i>CD4+TEMRA (%)</i>	1 (0;4)	1 (0 ; 3)	2 (1;5)	<u><0.01</u>
T-Lymphocytes: CD8*				
<i>CD8+ DR+ (%)</i>	35 (26;47)	34 (25 ; 46)	39 (30;51)	<u><0.01</u>
<i>CD8+CD57+CD28- (%)</i>	27 (17;36)	26 (17 ; 35)	28 (20;37)	<u>0.02</u>
<i>CD8+TN (%)</i>	38 (29;48)	40 (30 ; 50)	33 (24;41)	<u><0.01</u>
<i>CD8+TEMRA (%)</i>	26 (16;36)	25 (15 ; 35)	30 (18;39)	<u><0.01</u>
Coagulation markers				
<i>D-Dimer (ng/mL)</i>	215 (144;320)	210 (142;307)	256 (160;379)	<u><0.01</u>
B-Lymphocyte markers				
<i>BAFF BLYSS (pg/mL)</i>	951 (749;1214)	944 (739;1202)	975 (779;1256)	0.15
Monocyte/macrophage markers				
<i>sCD163 (ng/mL)</i>	451 (370;547)	446 (367;534)	483 (393;608)	<u><0.01</u>
<i>sCD14 (ng/mL)</i>	59 (40;112)	58 (39;109)	64 (48;133)	<u>0.04</u>
Neutrophiles				
<i>MPO (ng/mL)</i>	31 (17;67)	31 (18;68)	31 (16;55)	0.52

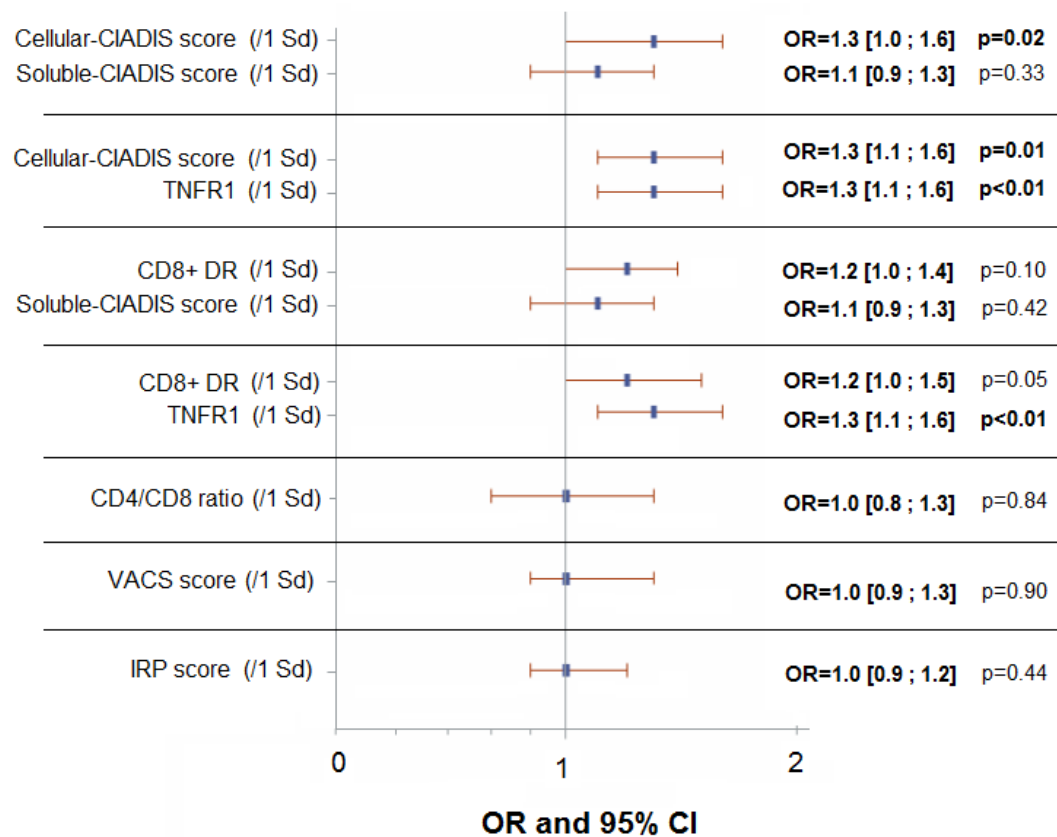
Table 2: end.

Characteristics	Total (N=828)	<3 comorbidities (N=678)	≥3 comorbidities (N=150)	P ^b
T-Lymphocyte and platelet marker				
<i>sCD40L (pg/mL)</i>	601 (306;1198)	632 (320;1218)	486 (292;966)	<0.01
Pro-inflammatory cytokines				
<i>CRP (ng/mL)</i>	1753 (673;4857)	1598 (641;4587)	2218 (922;5491)	0.02
<i>IL18 (pg/mL)</i>	116 (61;177)	117 (58;175)	113 (70;193)	0.28
<i>IP10 (pg/mL)</i>	230 (148;367)	227 (148;362)	249 (151;373)	0.65
<i>IL6 (en pg/mL)</i>	13 (9;20)	13 (8;19)	13 (9;21)	0.22
<i>TNFR1 (pg/mL)</i>	208 (142;288)	204 (138;273)	249 (166 ; 350)	<0.01
<i>CD54 (ng/mL)</i>	39 (27;54)	38 (27;54)	39 (27;55)	0.73

Legend: * Values are medians (IQR) unless stated otherwise; ^aStudent's t-test or Mann-Whitney U test was used for quantitative variables / Chi-square test or Fisher's exact test was used for qualitative variables. TN: T naïve; TEMRA: terminally differentiated T cells; BAFF: B-cell activating factor; MPO: Myeloperoxidase; CRP: C-reactive protein; sCD40L sCD40 ligand, IL: Interleukin; IP10: Interferon gamma-induced protein 10; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor-1

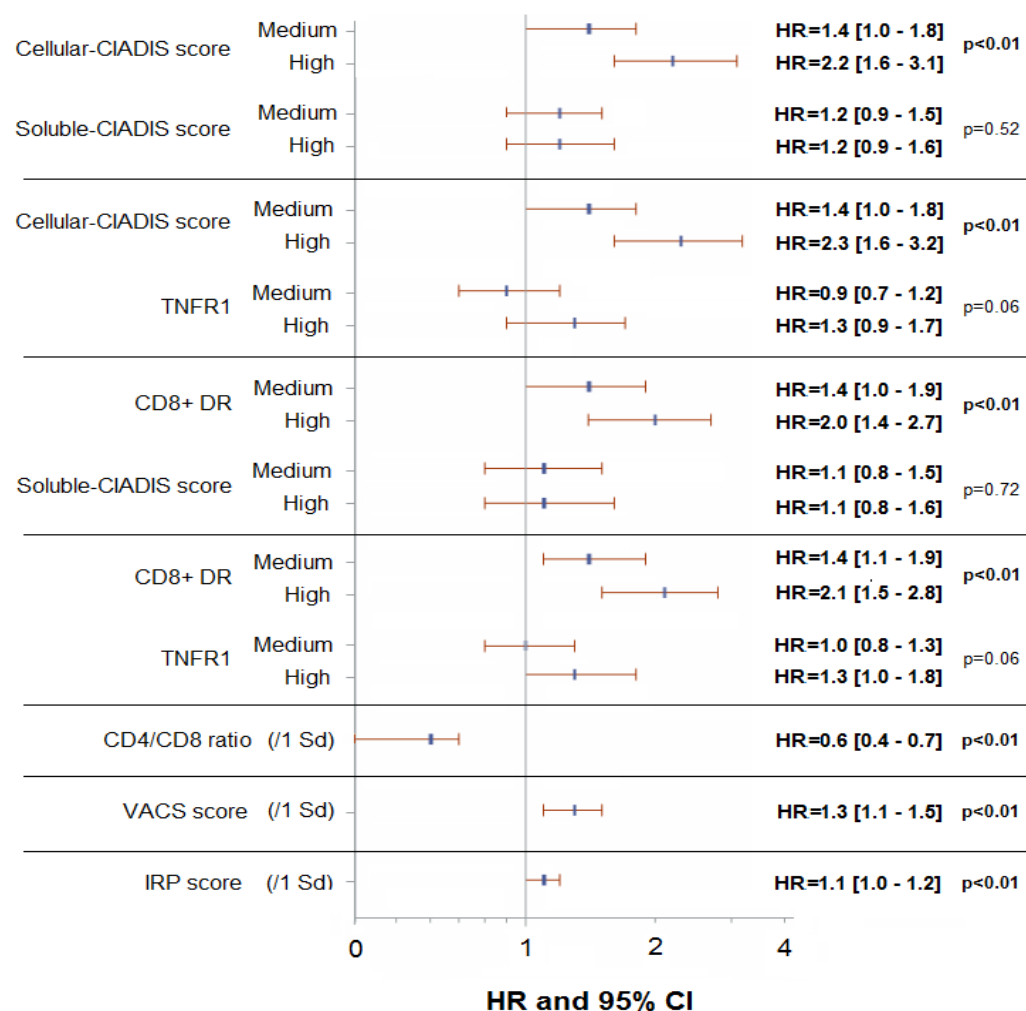
FIGURES

Figure 1. Multivariable logistic regression models* of the association between CIADIS markers, CIADIS scores and multimorbidity (N=828).



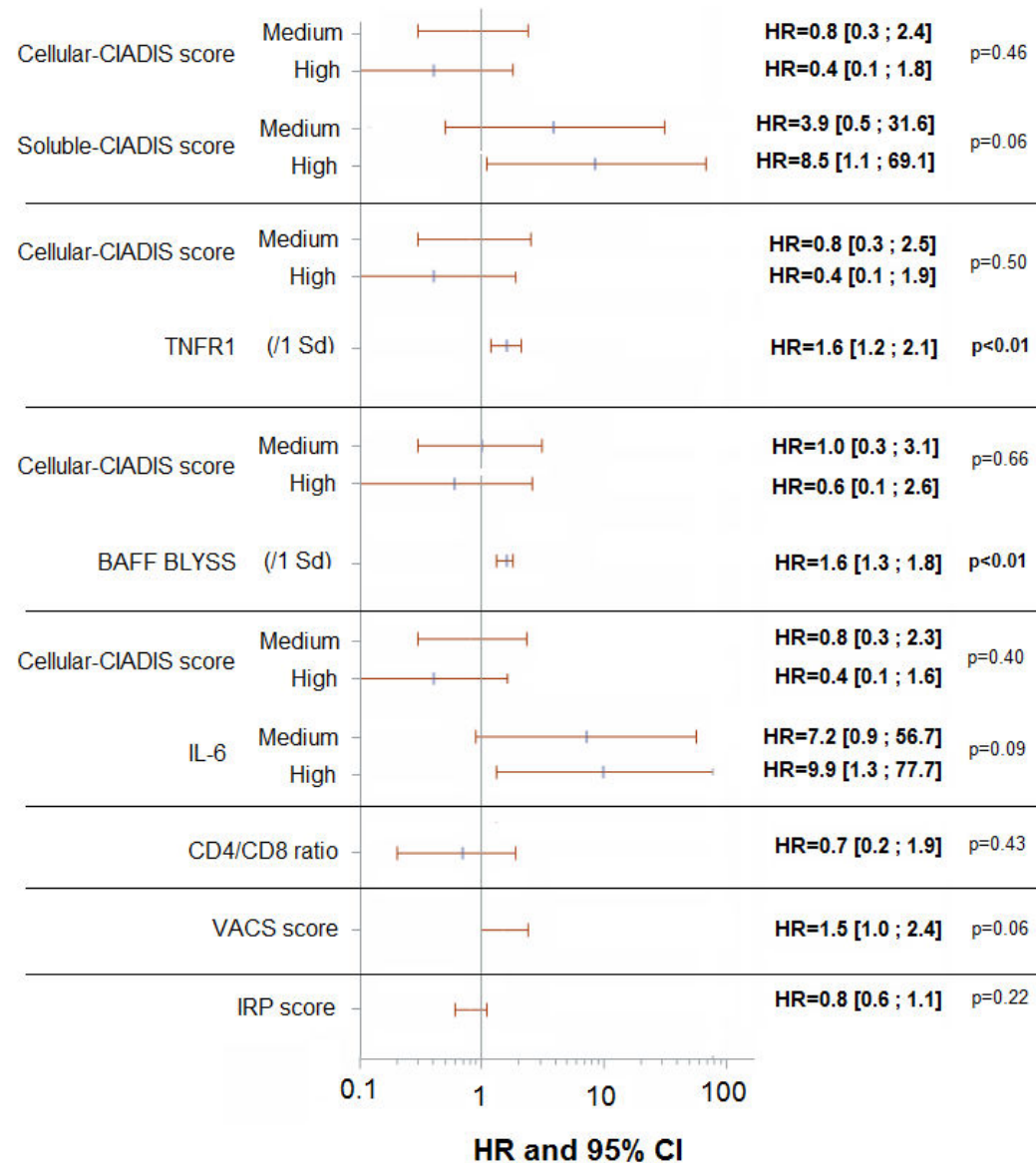
Legend: A cellular-CIADIS weighted score above 0 represents an immune phenotype with higher T cell activation, and expression of terminal differentiation and senescence markers, whereas a negative cellular-CIADIS weighted score represents a less activated and less senescent profile. All biomarkers were studied by univariable analysis but only biomarkers with a p-value less than 0.05 are presented. OR: Odds Ratio; p: p-value; Sd: standard deviation; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor-1; 95% CI: 95% confidence intervals. *all models were adjusted for age, sex, CDC classification and cumulative duration on cART.

Figure 2. Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals estimated by the Cox proportional hazards models* with delayed entry for the association between CIADIS scores and the risk of the first age-related comorbidities over 3 years of follow-up (n=828).



Legend: The two weighted CIADIS-scores, TNFR1 and CD8+DR were used as categorical variables in the models. Each variable was categorized by their interquartile range: low profile ($\leq Q1$), medium profile ($Q1-Q3$) and high profile ($>Q3$). For each categorical variable in these analyses, the reference category is the low category. HR: Hazard Ratio; p: p-value; Sd: standard deviation; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor-1; 95% CI: 95% confidence intervals. *all models were adjusted for age, sex, CDC classification, number of other non-HIV related comorbidities at inclusion, and the CD4+ cell count at inclusion.

Figure 3. Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals estimated by the Cox proportional hazards models* with delayed entry for the association between CIADIS scores and mortality for 3 years of follow-up (n=828).



Legend: The two weighted CIADIS-scores were used as categorical variables in the models. Each variable was categorized by their interquartile range: low profile ($\leq Q1$), medium profile ($Q1-Q3$) and high profile ($>Q3$). For each categorical variable in these analyses, the reference category is the low category. TNFR1, BAFF-BLYSS and IL-6 were used as quantitative variables. HR: Hazard Ratio; p: p-value; Sd: standard deviation; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor-1; BAFF BLYSS: B-cell-activating factor; IL-6: interleukin-6; 95% CI: 95% confidence intervals. *all models were adjusted for age, sex, CDC classification, number of other non-HIV related comorbidities at inclusion, and the CD4+ cell count at inclusion.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary methods***A: Quantitative analysis of immune activation, senescence and inflammation markers***

The 12 soluble biomarkers measured included: D-Dimer (for coagulation), BAFF/BLYSS (for B lymphocytes), sCD163, sCD14 (for monocytes/macrophages), MPO (for neutrophils), sCD40L (for T-lymphocytes and platelets), CRP, IL-18, IP-10/CXCL10, IL6, TNFR1, CD54 (ICAM). Serum was aliquoted, frozen, and stored at -80°C until assayed. B cell activation was assessed by the B-cell-activating factor (BAFF) (Quantikine ELISA DBLYS0B, R&D Systems). Monocyte activation was assessed by sCD163 (Quantikine ELISA DC1630, R&D Systems), sCD14 (Flex Set, CBA (Cytometric Beads Array) 560418, Becton Dickinson) and interleukin-6 (IL6, Flex Set, CBA 558276, Becton Dickinson) levels. Neutrophil activation was assessed by level of myeloperoxidase (MPO) released during persistent inflammation (Quantikine ELISA DMYE00B, R&D Systems). The soluble form of the pro-inflammatory CD40 ligand (sCD40L), which is released by activated platelets as well as by endothelial cells, macrophages or T-lymphocytes, was measured by ELISA, (eBiosciences BMS293CE). Inflammatory biomarkers such as high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP, Quantikine ELISA DCRP00, R&D Systems), or soluble intercellular adhesion molecule 1 (CD54/s-ICAM1, Flex Set, CBA 560269, Becton Dickinson), and pro-inflammatory cytokines IL-1b (Enhanced Flex Set, CBA 561509, Becton Dickinson) and IL-18 (ELISA, eBiosciences BMS267/2CE) were also measured by ELISA. In addition, D-Dimer (Elisa, Diagnostica Stago 947), interferon γ (IFN- γ)–inducible protein 10 (IP-10) /CXCL10 (Flex Set, CBA 558280, Becton Dickinson), sTNFR-1 (Flex Set, CBA 560156, Becton Dickinson) were measured by ELISA. For serum biobanking, whole blood was spun at 3000rpm for 10 minutes. Samples were run at a 1:2 dilution for evaluation of IL-18, sCD40L and BAFF/BLYSS, at a 1:10 dilution for CD163, a 1:200 dilution for CRP, a 1:20 dilution for MPO, a 1:21 dilution for D-dimer, a 1:4 dilution for IL-6, sCD14, sCD54, IP-10 and sTNFR-I, and a 1:3 dilution for IL1-b.

B: Supplementary analyses – Strategy for the risk of each age-related comorbidity

For each of the age-related comorbidities, we performed the same analysis as described in the principal analysis. We used similar strategies for the adjustment of variable selection. Age and sex were integrated as *a priori* confounding factors. Adjustment variables among the above listed were selected by a backward selection procedure starting with variables having a P-value less than 0.25 in univariable analyses. Additionally, all biomarkers were tested separately in univariable analyses and only biomarkers with a p-value of less than 0.05 were selected for multivariable analyses.

Factors associated with each age-related comorbidity at inclusion in the CIADIS sub-study

Logistic regression models were used to study the association of the two weighted scores with multimorbidity at inclusion.

Several models were tested according to age-related comorbidity and adjusted for the following potential confounding factors: age, sex, CDC classification, and the presence of at least two additional age-related comorbidities for diabetes, cardiovascular diseases, arterial hypertension (HTA), and cancers; age, sex, CDC classification and HCV infection for neurodegenerative disorders; age, sex, CDC classification, cumulative duration on cART and HCV infection for dyslipidemias.

Models for diabetes, neurodegenerative disorders, HTA, and cancers: In the first model, we integrated both the cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score, adjusted for the previously described potential confounding factors. TNFR1 and IL-6 were significantly associated with the presence of diabetes, neurodegenerative disorders and HTA, and with the presence of cancers in univariable analysis, respectively. Therefore, we also performed multivariable analysis with TNFR1 or IL-6 instead of the soluble-CIADIS score. We assessed the following models: Model 1: cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score + confounding factors; and Model 2: cellular-CIADIS weighted score + TNFR1 or IL-6 + potential confounding factors.

Models for cardiovascular diseases: In the first model, we integrated both the cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score, adjusted for the previously described potential confounding factors. TNFR1, CD4+DR and CD4+CD57+CD28- were significantly associated with the presence of cardiovascular diseases in univariable analysis. Therefore, we performed multivariable analysis with TNFR1, CD4+DR and CD4+CD57+CD28- instead of the scores. We assessed the following models: Model 1: cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score + confounding factors; Model 2: cellular-CIADIS weighted score + TNFR1 + potential confounding factors; Model 3: CD4+DR + CD4+CD57+CD28- + soluble-CIADIS weighted score + potential confounding factors; and Model 4: CD4+DR + CD4+CD57+CD28- + TNFR1 + potential confounding factors.

Models for dyslipidemias: In the first model, we integrated both the cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score, adjusted for the previously described potential confounding factors. TNFR1, CD4+DR and CD4+TN were significantly associated with the presence of dyslipidemias in univariable analysis. Therefore, we performed multivariable analysis with TNFR1, CD4+DR and

CD4+TN instead of the scores. We assessed the following models: Model 1: cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score + confounding factors; Model 2: cellular-CIADIS weighted score + TNFR1 + potential confounding factors; Model 3: CD4+DR + CD4+TN + soluble-CIADIS weighted score + potential confounding factors; and Model 4: CD4+DR + CD4+TN + TNFR1 + potential confounding factors.

Factors associated with the risk of each age-related comorbidity within the 3-year follow-up

Cox proportional hazard models with delayed entry were used to determine factors associated with non-HIV related comorbidity. We used a similar strategy for adjustment of variable selection. For each age-related comorbidity, several multivariable models were tested according to age-related comorbidity and adjusted for the following selected potential confounding factors: age, sex, CDC classification, number of other non-HIV related comorbidities at inclusion and CD4+ cell count at inclusion.

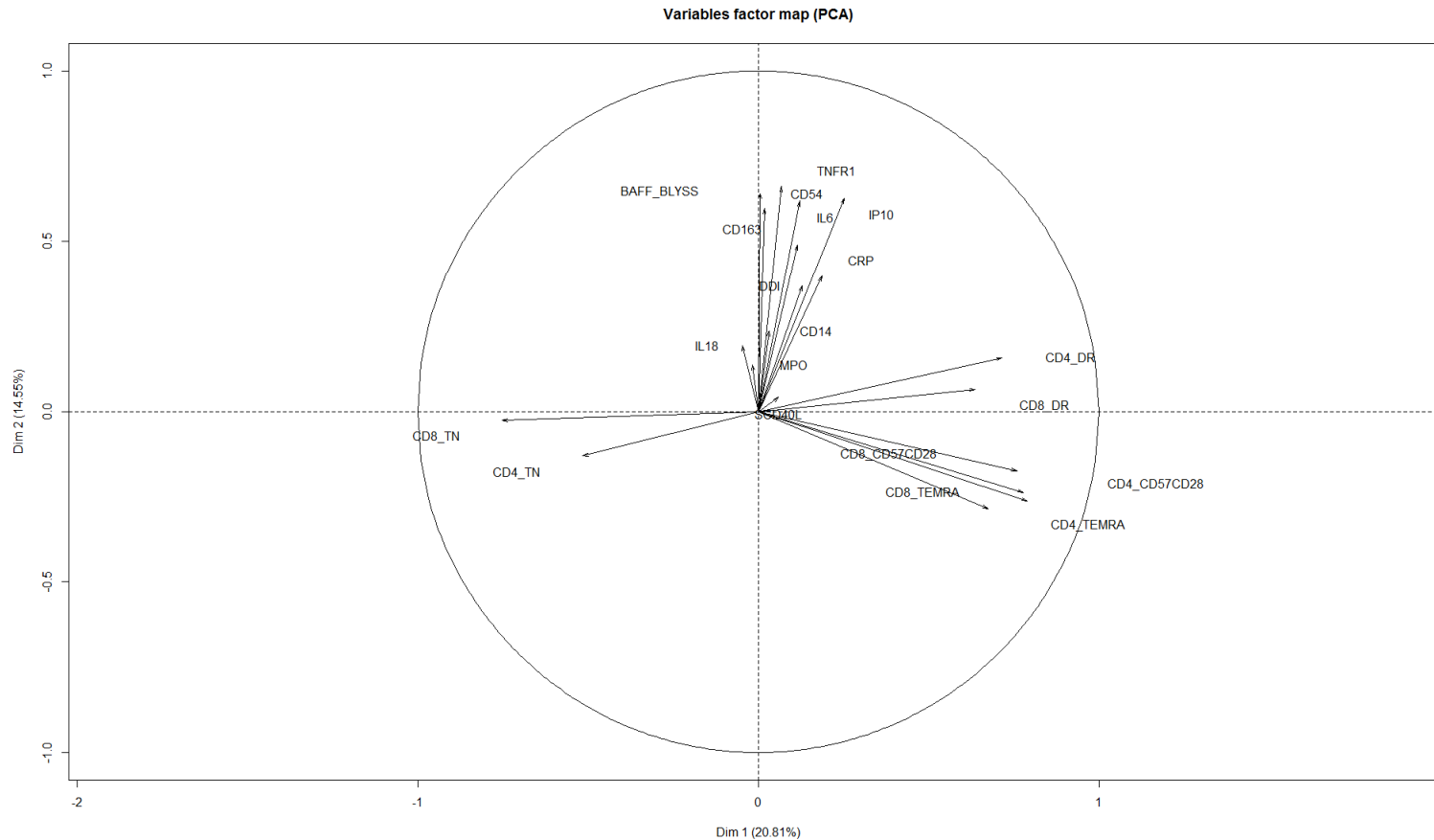
Models for the risk of diabetes, neurodegenerative disorders, cancers and dyslipidemias: In the first model, we integrated both the cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score, adjusted for the previously described confounding factors. TNFR1 was significantly associated with the presence of these comorbidities in univariable analysis. Therefore, we also performed multivariable analysis with TNFR1 instead of the soluble-CIADIS score. We assessed the following models: Model 1: cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score + confounding factors; and Model 2: cellular-CIADIS weighted score + TNFR1 + potential confounding factors.

Models for the risk of cardiovascular diseases and HTA: In the first model, we integrated both the cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score, adjusted for the previously described confounding factors. TNFR1 and CD4+DR were significantly associated with the presence of cardiovascular diseases in univariable analysis. Therefore, we performed multivariable analysis with TNFR1 and CD4+DR instead of the scores. We assessed the following models: Model 1: cellular-CIADIS and soluble-CIADIS weighted score + confounding factors; Model 2: cellular-CIADIS weighted score + TNFR1 + potential confounding factors; Model 3: CD4+DR + soluble-CIADIS weighted score + potential confounding factors; and Model 4: CD4+DR + TNFR1 + potential confounding factors.

We further evaluated the CD4/CD8 ratio, the Veterans Aging Cohort Study (VACS) index and the immune risk profile (IRP) score in separated models for both logistic regression and Cox models.

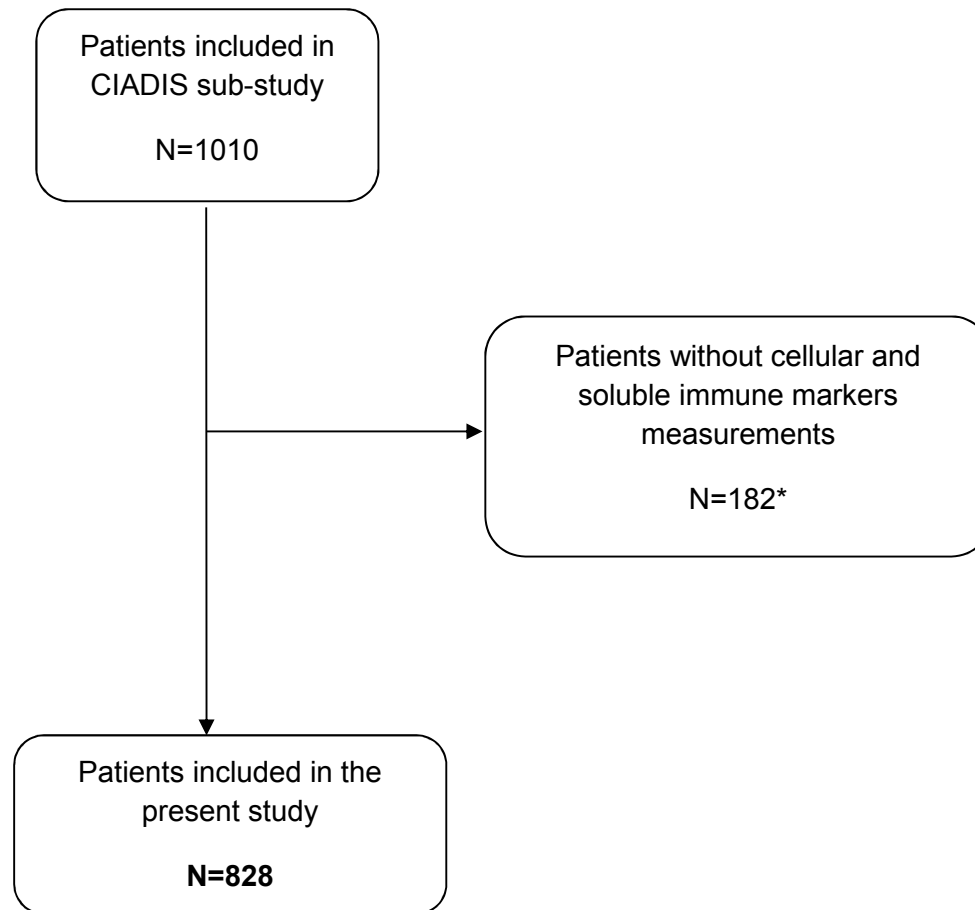
Figure 1: Biomarkers of T-cell activation, senescence and maturation and soluble biomarkers projected on the plane spanned by the first two principal components.

The first principal component (PC) accounted for 21% of biomarker variability and separated naïve T cells (CD45RA+CD27+) from i) activated T-cells (HLA-DR+ on CD4+ and CD8+ grouped together) and ii) senescent T cells (CD4+ and CD8+ CD57+CD28- and CD4+ and CD8+ CD27-CD45RA+), as well as terminally differentiated T cells grouped together. The second PC accounted for 15% of the biomarker variability and grouped all soluble biomarkers together (D-Dimer, BAFF/BLYSS, sCD163, sCD14, MPO, sCD40L, CRP, IL-18, IP-10/CXCL10, IL6, TNFR1, CD54 (ICAM)). Each weighted score is a linear combination of the standardized ranks of cellular or soluble biomarkers multiplied with the eigenvector (representing the weight for each biomarker) of the first PC (cellular-CIADIS weighted score) and the second PC (soluble-CIADIS weighted score). A positive cellular-CIADIS weighted score represents an immune phenotype with higher T cell activation, expression of terminal differentiation and senescence markers, while a positive soluble-CIADIS weighted score represents an immune phenotype with highly inflammatory phenotype.



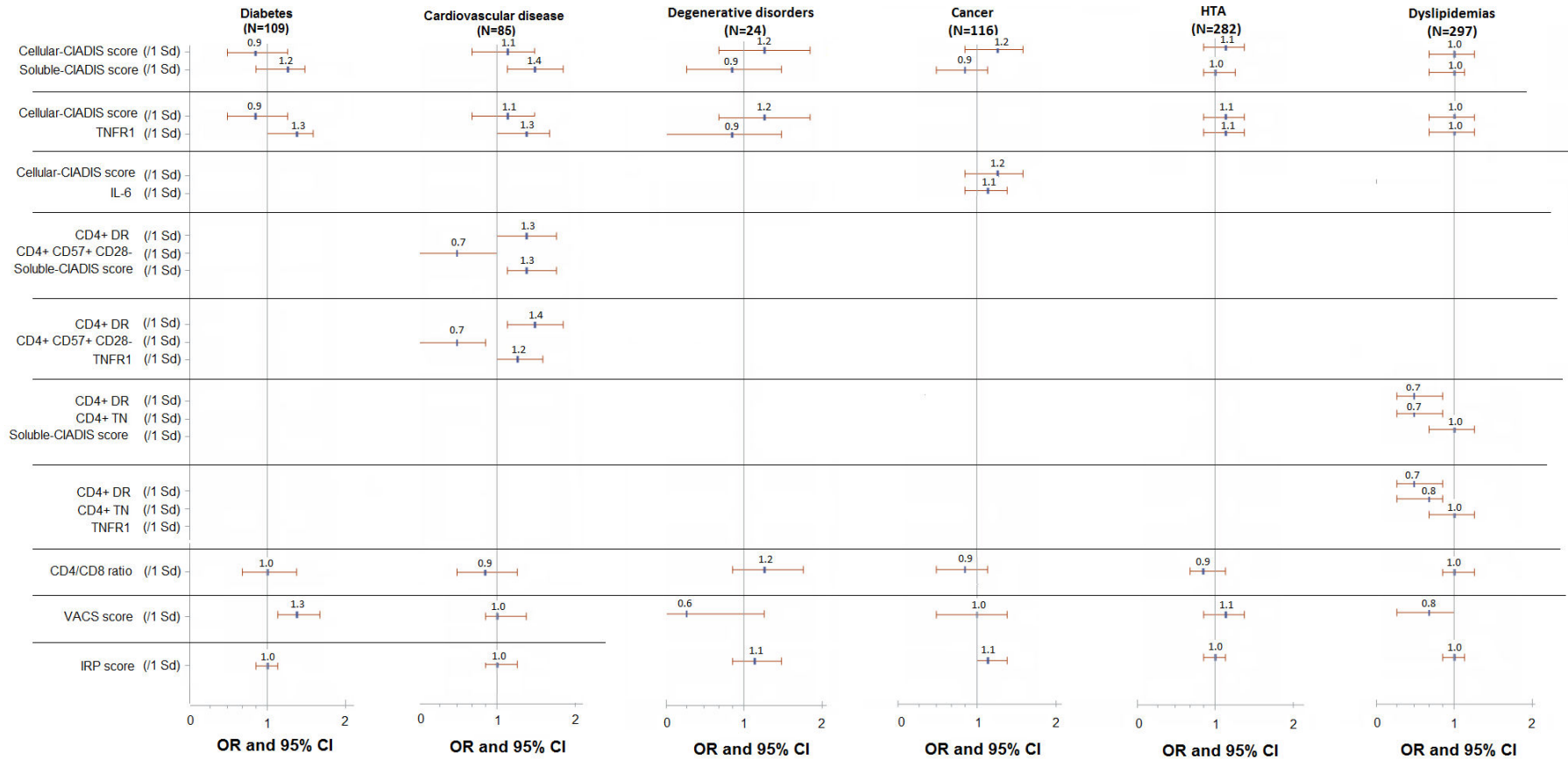
Legend: TN: T naïve; TEMRA: terminally differentiated T cells; BAFF: B-cell activating factor; MPO: Myeloperoxidase; CRP: C-reactive protein; sCD40L sCD40 ligand, IL: Interleukin; IP10: Interferon gamma-induced protein 10; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor-1. PCA allows for a reducing dimensionality of inter-related variables by transforming the original variables in a set of new variables, the so called principal components, which represent the majority of the variability of the initial variables. This allowed us to better understand the correlations between cellular and soluble markers. We projected the data on the plane spanned by the first two components, which explained 36% of the variability. Dim 1: first principal component. Dim 2: second principal component.

Figure 2: Enrollment flowchart



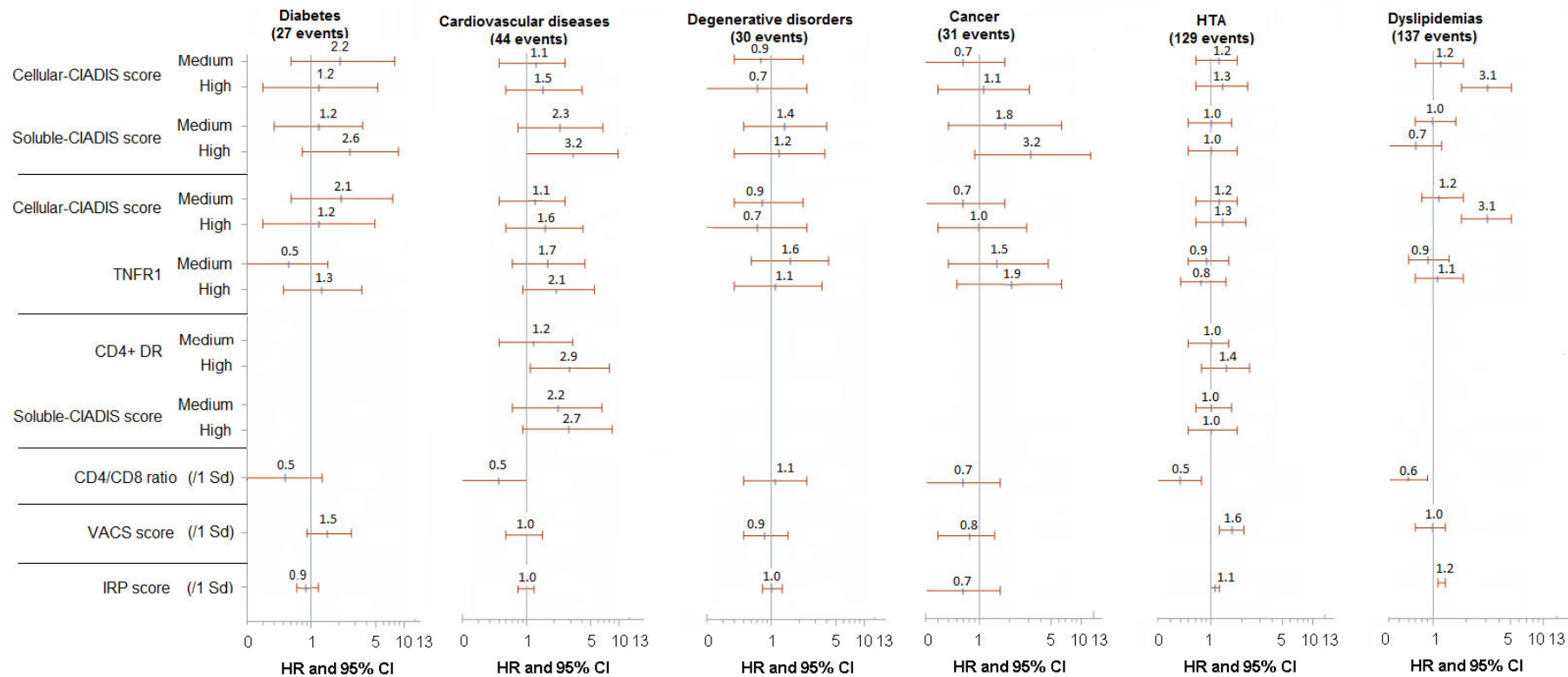
Legend: * Patients included in the present study were older, more frequently men, had higher CD4+ cell count, time elapsed since HIV infection, viral load suppression, and duration under cART were significantly longer compared to patients excluded from this study. There was no difference for CDC stage nor comorbidities except for dyslipidemias, HTA and cancer (more frequent in our population).

Figure 3: Multivariable logistic regression models demonstrating the association between CIADIS markers, CIADIS scores and all non-HIV related comorbidities (N=828)



Legend: OR: Odds Ratio; Sd: standard deviation; 95% CI: 95% confidence intervals. For diabetes, cardiovascular diseases, cancer and HTA, all models were adjusted for age, sex, CDC classification and the presence of at least two additional age-related comorbidities at inclusion. For neurodegenerative disorders, all models were adjusted for age, sex, CDC classification and HCV infection. For dyslipidemias, all models were adjusted for age, sex, CDC classification, cumulative duration on cART, and HCV infection. A value of cellular-CIADIS weighted score above 0 represents an immune phenotype with higher T cell activation, expression of terminal differentiation and senescence markers, whereas cellular-CIADIS weighted scores below 0 represent a less activated and less senescent profile.

Figure 4: Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals estimated by the Cox proportional hazards model with delayed entry for the association between CIADIS scores and the risk of all non-HIV related comorbidities for a 3 year follow-up (n=828).



Legend: HR: Hazard Ratio; Sd: standard deviation; 95% CI: 95% confidence intervals. All models were adjusted for age, sex, CDC classification, number of other non-HIV related comorbidities at inclusion, and CD4+ cell count at inclusion. The two weighted CIADIS-scores, TNFR1, and CD4+DR were used as categorical variables in the models. Each variable was categorized by their interquartile range: low profile ($\leq Q1$), medium profile ($Q1-Q3$) and high profile ($>Q3$). For each categorical variable in these analyses, the reference category is the low category.

Table 1: Univariable logistic regression models of the association between CIADIS markers, CIADIS scores and multimorbidity

Variable	OR (95% CI)	p
Cellular CIADIS-weighted score (/sd)	1.7 (1.4-2.0)	<0.0001
Soluble CIADIS-weighted score (/sd)	1.2 (1.1-1.5)	0.0057
BAFF_BLYSS (/sd)	1.1 (0.9-1.3)	0.3335
CD163 (/sd)	1.3 (1.1-1.5)	0.0027
MPO (/sd)	0.9 (0.7-1.1)	0.2825
CRP (/sd)	1.2 (1.0-1.4)	0.1000
D-Dimer (/sd)	1.3 (1.1-1.5)	0.0025
sCD40L (/sd)	1.0 (0.8-1.2)	0.9018
IL18 (/sd)	1.1 (1.0-1.3)	0.1680
CD54 (/sd)	1.0 (0.8-1.2)	0.8546
CD14 (/sd)	0.9 (0.7-1.1)	0.4012
IP10 (/sd)	1.1 (0.9-1.3)	0.3253
TNFR1 (/sd)	1.5 (1.3-1.8)	<0.0001
IL6 (/sd)	1.0 (0.8-1.2)	0.9174
CD4+ DR (/sd)	1.4 (1.2-1.6)	0.0002
CD4+ CD57+ CD28- (/sd)	1.3 (1.1-1.6)	0.0003
CD4+ TN (/sd)	0.7 (0.5-0.8)	<0.0001
CD4+ TEMRA (/sd)	1.2 (1.0-1.4)	0.0488
CD8+ DR (/sd)	1.4 (1.2-1.6)	0.0003
CD8+ CD57+ CD28- (/sd)	1.2 (1.0-1.5)	0.0261
CD8+ TN (/sd)	0.6 (0.5-0.7)	<0.0001
CD8+ TEMRA (/sd)	1.3 (1.1-1.5)	0.0036
CD4/CD8 ratio (/sd)	0.9 (0.7-1.0)	0.1240
VACS score (/sd)	1.6 (1.4-1.9)	<0.0001
IRP score (/sd)	0.9 (0.7-1.0)	0.1347

Legend: OR: Odds Ratio, p: p-value, Sd: standard deviation. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. 95% CI: 95% confidence intervals. A cellular-CIADIS weighted score with a value above 0 represents an immune phenotype with higher T cell activation, expression of terminally differentiation, and senescence markers, whereas negative values of the cellular-CIADIS weighted score represent a less activated and less senescent profile.

Annexe A – Supp. Material

Table 2: Univariable analysis showing Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals estimated by Cox proportional hazard models for the association between CIADIS scores and the risk of novel age-related comorbidity within 3 years of follow-up (n=828).

	<i>HR (95% CI)</i>	<i>P</i>
Cellular CIADIS-weighted score (ref=Low)	1.0	0.0005
Medium	1.2 (0.9-1.6)	
High	1.8 (1.3-2.5)	
Soluble CIADIS-weighted score (ref=Low)	1.0	0.5375
Medium	1.2 (0.9 - 1.5)	
High	1.1 (0.8 - 1.6)	
TNFR1 (ref=Low)	1.0	0.1607
Medium	1.0 (0.8 - 1.3)	
High	1.3 (0.9 - 1.7)	
CD4+ DR (ref=Low)	1.0	0.0017
Medium	1.1 (0.8 - 1.4)	
High	1.6 (1.2 - 2.2)	
CD4+ CD57+28- (/1sd)	1.1 (1.0 - 1.2)	0.0797
CD4+ TN (/1sd)	1.0 (0.9 - 1.1)	0.4171
CD4+ TEMRA (/1sd)	1.1 (1.0 - 1.3)	0.0988
CD8+ DR (ref= Low)	1.0	0.0020
Medium	1.3 (1.0 - 1.7)	
High	1.7 (1.3 - 2.4)	
CD8+ CD57+28- (/1sd)	1.1 (1.0 - 1.2)	0.0615
CD8+ TN (/1sd)	0.9 (0.8 - 1.0)	0.1028
CD8+ TEMRA (/1sd)	1.2 (1.1 - 1.3)	0.0041

Legend: HR: Hazard Ratio; p: p-value; Sd: standard deviation; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor-1; 95% CI: 95% confidence intervals. The two weighted CIADIS-scores and selected biomarkers were used as categorical variables in the models. Each variable was categorized by their interquartile range: low profile ($\leq Q1$), medium profile (Q1-Q3) and high profile ($> Q3$). For each categorical variable in these analyses, the reference category is the low category.

Annexe A – Supp. Material

Table 3: Univariable analysis showing Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals estimated by Cox proportional hazard models for the association between CIADIS scores and mortality within 3 years of follow-up (n=828).

	<i>HR (95% CI)</i>	<i>P</i>
Cellular CIADIS-weighted score (ref=Low)	1.0	0.36
Medium	1.1 (0.4-2.8)	
High	0.5 (0.1-1.7)	
Soluble CIADIS-weighted score (ref=Low)	1.0	0.02
Medium	4.2 (0.5 - 33.5)	
High	11.0 (1.4 - 86.2)	
BAFF BLYSS (/1 Sd)	1.6 (1.4 - 1.8)	<0.01
TNFR1 (/1 Sd)	1.4 (1.2 - 1.6)	<0.01
IL6 (ref=Low)	1.0	0.05
Medium	7.1 (0.9 - 55.9)	
High	11.7 (1.5 - 92.1)	
CD4+ DR (/1sd)	1.0 (0.7 - 1.4)	0.89
CD4+ CD57+28- (/1sd)	0.7 (0.4 - 1.2)	0.19
CD4+ TN (/1sd)	1.2 (0.8 - 1.7)	0.44
CD4+ TEMRA (/1sd)	0.3 (0.1 - 1.2)	0.09
CD8+ DR (/1sd)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.30
CD8+ CD57+28- (/1sd)	0.9 (0.6 - 1.3)	0.55
CD8+ TN (/1sd)	0.9 (0.8 - 1.0)	0.1028
CD8+ TEMRA (/1sd)	0.7 (0.5 - 1.1)	0.12
CD4+/CD8 ratio <1 (ref=>=1)	0.5 (0.2 - 1.4)	0.20
VACS score	1.7 (1.2 - 2.3)	<0.01
IRP score	0.8 (0.7 - 1.1)	0.14

Legend: HR: Hazard Ratio; p: p-value; Sd: standard deviation; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor-1. 95% CI: 95% confidence intervals. The two weighted CIADIS-scores and selected biomarkers were used as categorical variables in the models. Each variable was categorized by their interquartile range: low profile (\leq Q1), medium profile (Q1-Q3) and high profile ($>$ Q3). For each categorical variable in these analyses, the reference category is the low category.

Annexe B

Article original publié dans une revue à comité de lecture

Ozanne A*, Duffau P*, Dauchy F-A, Rigotherier C, Terrien C, Lazaro E, Cazanave C, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Blanco P, Wittkop L*, Pellegrin I*; CIADIS sub-study in the ANRS CO3 Aquitaine cohort study group (* contributed equally to this work). Activation, senescence and inflammation markers in HIV patients: association with renal function. *AIDS Lond Engl*. 15 mai 2017;31(8):1119-28.

Annexe C

Description détaillées des mesures biologiques des marqueurs cellulaires et solubles de l'activation, de l'inflammation et de l'immuno-sénescence

L'évaluation des marqueurs d'activation et de sénescence a été réalisée comme suit : tous les échantillons de sang anticoagulé à l'EDTA ont été analysés sur sang frais le jour suivant la prise de sang. Un panel de 9 marqueurs colorés a été utilisé pour les anticorps suivants : FITC-CD57, PECD28, PC5.5-CD38, ECD CD45RA, PC7-CD27, APC-CD4, APC Alexa 750-CD3, and APC Alexa 700-CD8 (Beckman-Coulter); V450-HLA-DR (Becton Dickinson, New Jersey, USA). Les mesures ont été acquises avec le logiciel CXP et analysées avec le logiciel Kaluza.

Le marqueur phénotypique CD27 a été utilisé avec CD45RA pour répartir les lymphocytes T CD4 β et CD8 β en 4 sous-ensembles différents : CD45RA β CD27 β [lymphocytes T naïfs (TN)]; CD45RA-CD27 β [lymphocytes T de la mémoire centrale (TCM)]; CD45RA-CD27- [les lymphocytes T effecteurs mémoires (TEM)]; and CD45RA β CD27- (lymphocytes T mémoires terminaux différenciés (TEMRA)]. L'activation a été évaluée par l'expression du marqueur HLA-DR sur les cellules T CD4 β et CD8 β . La sénescence des cellules CD4 β et CD8 β a, quant à elle, été étudiée par l'expression des marqueurs CD57 et CD28 (CD57 β CD28- mesurant les lymphocytes T sénescents).

Les 12 marqueurs mesurés dans le cadre de cette étude sont les D-dimères (coagulation), BAFF/BLYSS (pour les lymphocytes B), sCD163, sCD14 (pour monocytes/macrophages), MPO (for neutrophiles), sCD40L (pour les lymphocytes T et les plaquettes), CRP, IL-18, IP-10/CXCL10, IL6, TNFR1, CD54 (ICAM) (cytokines pro-inflammatoires et chimiokines, parmi lesquelles 5 sont inclus dans le phénotype SASP (IP-10/CXCL10, IL6, TNFR1, CD54 (ICAM), IL-1 β)).

Le sérum a été séparé en aliquotes, congelé et stocké à -80°C avant d'être testé. L'activation des cellules B a été mesurée par le facteur d'activation des cellules B (BAFF) (Quantikine ELISA DBLYS0B, R&D Systems). L'activation des monocytes a été évaluée par les taux de sCD163 (Quantikine ELISA DC1630, R&D Systems), sCD14 (Flex Set, CBA (Cytometric Beads Array) 560418, Becton Dickinson) et d'interleukine-6 (IL6, Flex Set, CBA 558276, Becton Dickinson) (Joshua et al. J Immunol Research 2014). L'activation des neutrophiles a été mesurée par le taux de myéloperoxidase (MPO) libérée pendant la phase d'inflammation chronique (Quantikine ELISA DMYE00B, R&D Systems). La forme soluble du ligand pro-inflammatoire CD40 (sCD40L) libérée par l'activation plaquettaire, mais également par les cellules endothéliales, les macrophages et les lymphocytes T, a été mesurée par ELISA (eBiosciences BMS293CE). Les biomarqueurs d'inflammation telle que la protéine C-réactive haute sensibilité (hs-CRP, Quantikine ELISA DCRP00, R&D Systems) et la molécule d'adhésion intercellulaire soluble 1 (CD54/s-ICAM1, Flex Set, CBA 560269, Becton Dickinson) et IL-18 (ELISA, eBiosciences BMS267/2CE), les D-Dimères (Elisa, Diagnostica Stago 947), l'interféron γ (IFN- γ)-inducible protein 10 (IP-10) /CXCL10 (Flex Set, CBA 558280, Becton Dickinson) et sTNFR-1 (Flex Set, CBA 560156, Becton Dickinson) ont été mesurés par ELISA. Pour les sérums de la bibliothèque sur sang total, les échantillons ont été effectués à une dilution 1:2 pour l'évaluation de l'IL-18, sCD40L et BAFF/BLYSS, à une dilution de 1:10 pour CD163, à 1:200 pour CRP, à 1:20 pour MPO, à 1:21 pour D-dimères, à une dilution 1:4 pour IL-6, sCD14, sCD54, IP-10 et sTNFR-I.

Annexe D

Définition détaillée des comorbidités non liées au VIH utilisées dans la thèse

Diabète :

Avant l'inclusion dans CIADIS :

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

E10.8	Diabètes autres complications
E10.9	Diabète insulino dépendant
E11.9	Diabète non insulino dépendant
E14.0	Diabète sans précision
E14.3	Rétinopathie diabétique (lié E14.3 - H36.0)
E14.8	Diabètes autres et non précisés
E14.9	Diabète SAI

- Et/ou au moins une prise de traitements par hypoglycémiant ou insuline,
- Et/ou 2 mesures consécutives de glycémie ≥ 7 mmol/L

Dyslipidémies biologiques :

Dans un délai de 1 an avant l'inclusion dans CIADIS :

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

E78.0	Hypercholestérolémie
E78.1	Hypertriglycéridémie

E78.2	Hyperlipidémie mixte
E78.9	Anomalie du métabolisme des lipoprotéines sans précision

- Et/ou au moins une prise de traitement par statines ou fibrates.

Maladies cardio-vasculaires :

Pour les troubles cardiologiques : avant l'inclusion dans CIADIS

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

I20.0	Angine de poitrine instable (Angor)
I20.9	Angine de poitrine (Angor)
I21.0	Infarctus transmural aigu du myocarde antérieur (antéro-septal, paroi antérieure SAI...)
I21.9	Infarctus du Myocarde
I23.3	Rupture de la paroi cardiaque sans hémopéricarde comme complication récente d'un IDM
I24.0	Thrombose coronaire n'entraînant pas un infarctus du myocarde
I24.9	Cardiopathie ischémique aiguë SP
I25.1	Sténose des artères coronaires (cardiopathie athéroscléreuse)
I25.2	Infarctus du myocarde ancien NP
I25.9	Cardiopathie ischémique chronique sans précision

- Et/ou au moins un traitement par pontage ou par angioplastie.

Pour les troubles vasculaires du Système Nerveux Central : avant l'inclusion dans CIADIS

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

I60.9	Hémorragie méningée
I61.9	Accident vasculaire cérébral hémorragique(hémorragie cérébrale)
I62.0	Hémorragie sous-durale (aigüe, non traumatique)
I62.9	Hémorragie intra-crânienne non traumatique (SP)
I63.0	Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales
I63.9	Accident vasculaire cérébral ischémique (infarctus cérébral)
I64	Accident vasculaire cérébral sans précision
I65.1	Sténose de l'artère basilaire
I65.2	Sténose et occlusion de la carotide
I65.8	Sténose d'une artère cérébrale
I66.9	Occlusion et sténose d'une artère cérébrale sans précision

G45.9	Accident ischémique transitoire (AIT)
I67.7	Vascularite cérébrale
I67.8	Autres maladies cérébrovasculaires (ischémie cérébrale...)
I67.9	Maladie cérébrovasculaire sans précision
G46.4	Syndrome cérébelleux vasculaire (mettre en plus code AVC)

Pour les troubles vasculaires périphérique : avant l'inclusion dans CIADIS

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

I70.0	Sténose de l'aorte
I70.2	Athérosclérose des artères distales des membres inférieurs (AOMI)
I70.9	Artérite (athérosclérose sans présion)
I73.8	Autres maladies périphériques vasculaires précisées (acrosyndrome...)
I73.9	Maladie vasculaire périphérique np (claudication intermittente)
I74.2	Embolie et thrombose des artères des membres supérieurs
I74.3	Embolie et thrombose des artères des membres inférieurs
I74.9	Embolie et thrombose des artères non précisées
I77.1	Sténose d'une artère
I77.6	Artérite sans précision
I77.9	Atteinte des artères et artérioles, sans précision

- Et/ou au moins un traitement par endartériectomie.

Hypertension :

Avant l'inclusion dans CIADIS :

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

I10	Hypertension artérielle essentielle
I11.0	Cardiopathie Hypertensive
I12.0	Néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale
I12.9	Néphropathie hypertensive sans insuffisance rénale
I15.9	Hypertension secondaire sans précision (effet secondaire médic)

- Et/ou Tension artérielle systolique ≥ 140 mm/Hg ou tension artérielle diastolique ≥ 90 mm/Hg pour 2 visites consécutives dans un délai de 2 ans avant CIADIS (TAS ≥ 130 mm/Hg ou TAD ≥ 80 mm/Hg chez les diabétiques)
- Et/ou Au moins un traitement par antihypertenseur parmi :

Codage	Libellé
1	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC ou IECA)
2	Béta-bloquants (HTA ...)
3	Antihypertenseurs non précisés
4	Diurétiques
5	Inhibiteurs calciques (Adalate, Loxen, ...)
14	Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétique
15	Beta bloquant et diurétique
17	Autre Anti-hypertenseur et diurétique
18	IEC + Inhibiteur calcique

Troubles dégénératifs du SNC :

Avant l'inclusion dans CIADIS :

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

F02.4	Démence VIH (DMI2)
F03	Démence pré-sénile
F06.7	Troubles de la mémoire
G30.9	Maladie d'Alzheimer
G31.9	Atrophie corticale, maladie dégénérative du SNC non précisée
Z13.3	Examen spécial de dépistage des troubles mentaux et du comportement

Cancers :

Pour les cancers classant : dans un délai de 2 ans avant l'inclusion dans CIADIS

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

C46.0	Sarcome de Kaposi cutané (DMI2)
C46.1	Sarcome de Kaposi tissus mous
C46.2	Sarcome de Kaposi du palais
C46.3	Sarcome de Kaposi des ganglions lymphatiques
C46.7	Sarcome de Kaposi d'autres sièges
C46.70	Sarcome de Kaposi de sphère ORL
C46.71	Sarcome de Kaposi digestif (DMI2)
C46.72	Sarcome de Kaposi broncho-pulmonaire (DMI2)
C46.78	Sarcome de Kaposi d'autres localisations
C46.8	Sarcome de Kaposi d'organes multiples

C46.9	Sarcome de Kaposi SAI
C50.0	Tumeur maligne du col uterin invasif de l'endocol
C53.1	Tumeur maligne du col uterin invasif de l'exocol
C53.8	Tumeur maligne du col uterin invasif contigu au col
C53.9	Tumeur maligne du col de l'utérus sans précision
C82.7	Lymphome non hodgkinien, folliculaire autres formes
C83.3	Lymphome NH diffus à grandes cellules
C83.4	Lymphome immunoblastique
C83.7	Lymphome de Burkitt (DMI2)
C83.8	LMNH diffus autres formes (immunocytome...)
C83.9	Lymphome diffus non hodgkinien
C85.0	Lymphosarcome
C85.1	Lymphome Cellule B - SAI
C85.71	Lymphome Primaire Cérébral (DMI2)
C85.9	Lymphomes non Hogkinien (quel que soient le type et le grade) (DMI2)

Pour les cancers non-classant : dans un délai de 2 ans avant l'inclusion dans CIADIS

- Au moins un évènement parmi les codes CIM10 suivants :

C02.9	Tumeur maligne de la langue
C03.9	Tumeur maligne de la gencive np
C09.9	Tumeur maligne de lamygdale SAI
C10.9	Tumeur maligne de l'oropharynx
C14.0	Tumeur maligne du pharynx SAI
C15.9	Tumeur maligne de l'oesophage
C16.9	Tumeur maligne de l'estomac
C18.4	Tumeur maligne du colon transverse
C18.7	Tumeur maligne du colon sigmoïde
C18.9	Tumeur maligne du colon SAI
C19	Tumeur maligne rectosigmoïdienne
C20	Tumeur maligne du rectum
C21.0	Tumeur maligne de l'anus
C21.1	Tumeur maligne du canal anal
C21.8	Tumeur maligne contiguës du rectum, de l'anus et du canal anal
C22.0	Hépatocarcinome du foie
C22.9	Tumeur maligne du foie
C23	Tumeur maligne de la vésicule biliaire
C24.9	Tumeur maligne des voies biliaires

C25.9	Tumeur maligne du pancréas toutes localisations
C26.0	Tumeur maligne de l'intestin SAI
C26.8	Tumeur maligne à localisations contiguës de l'appareil digestif
C26.9	Tumeur maligne de l'appareil digestif SAI
C31.9	Tumeur maligne des sinus
C32.9	Tumeur maligne corde vocale, larynx
C34.9	Tumeur maligne bronche et poumon
C38.8	Tumeur maligne à localisations contiguës du coeur, du médiastin et de la plèvre (DMI2)
C39.9	Tumeur maligne des voies respiratoires SAI
C41.0	Tumeur maligne des os du crâne et de la face
C41.2	Tumeur maligne du rachis (DMI2)
C43.9	Mélanome malin de la peau SAI
C44.0	Tumeur maligne de la peau du cuir chevelu et du cou
C44.3	Tumeur maligne de la face parties autres et non précisées
C44.4	Tumeur maligne du cuir chevelu
C44.5	Tumeur maligne peau du tronc, du sein, de la marge anale
C44.9	Tumeur maligne de la peau (autre que le mélanome, dont T de Merkel)
C48	Tumeur maligne du retro-péritoine et du péritoine
C49.9	Tumeur maligne des tissus conjonctifs
C50.9	Tumeur maligne du sein chez la femme ou chez l'homme
C51.9	Tumeur maligne de la vulve
C56	Tumeur maligne de l'ovaire
C57.7	Tumeur maligne des autres organes génitaux de la femme
C60.1	Tumeur maligne du gland
C60.9	Tumeur maligne verge ou autres organes génitaux masculin
C61	Tumeur maligne de la prostate
C62.0	Tumeur maligne du testicule (cryptorchidie)
C62.1	Tumeur maligne du testicule (testicule descendu)
C62.9	Tumeur des testicules
C64	Tumeur maligne du rein (hors bassinets)
C67.9	Tumeur maligne de la vessie
C68.0	Tumeur maligne de l'urètre
C71.0	Tumeur cérébrale
C71.9	Tumeur maligne du cerveau SAI (dont astrocytome)
C73	Tumeur maligne de la thyroïde
C74.9	Tumeur maligne des glandes surrénales
C76.0	Tumeur maligne de la tête, de la face et du cou
C76.5	Tumeur maligne du membre inférieur

C77.0	Métastase ganglions lymphatiques, tête, face, cou.
C77.1	Métastase des ganglions lymphatiques intrathoraciques
C77.4	Tumeur maligne des ganglions lymphatiques inguinaux et du membre inférieur
C77.8	Tumeur maligne des ganglions lymphatiques de sièges multiples
C78.0	Métastase pulmonaire (tumeur secondaire du poumon)
C78.2	Métastase de la plèvre (Tumeur maligne secondaire de la plèvre)
C78.6	Métastase du péritoine (tumeur secondaire)
C78.7	Metastase hépatique (tumeur secondaire du foie)
C78.8	Metastase de l'isophage (Tumeur secondaire)
C79.0	Métastase du rein (tumeur secondaire)
C79.2	Metastase cutanée (tumeur secondaire de la peau)
C79.3	Métastase cérébrale (tumeur secondaire du cerveau)
C79.4	Métastase du système nerveux autres (méningite lymphomateuse)
C79.5	Metastase osseuse (tumeur secondaire de l'os)
C79.6	Métastase ovarienne (tumeur secondaire de l'ovaire)
C79.7	Métastase surrénalienne (Tumeur secondaire de la glande surrénale)
C79.8	Métastase du tissu conjonctif (épaule)
C80	Tumeur maligne généralisée, métastases (cachexie maligne)
C81.9	Maladie de Hodgkin (Stade B)
C84.1	Réticulose de Sézary (lymphome cellules T) Non SIDA
C84.5	Lymphomes à cellules T, autres et non précisés. Non SIDA
C88.0	Macroglobulinémie de Waldenström
C90.0	Myelome
C91.1	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)
C92.0	Leucémie aiguë myéloïde (LAM)
C92.2	Leucémie myeloïde chronique - LMC
C95.0	Leucémie aiguë à cellules non précisées
C95.9	Leucémie SAI

Annexe E

Résultats du chapitre 4 : « Combinaison des marqueurs d'activation, d'inflammation et de sénescence »

Tableau 1 (Annexe E) : Comparaison des caractéristiques à l'inclusion des 1010 patients inclus dans CIADIS vs. les patients de la file active de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine

Caractéristiques	Ciadis		File active		p*	Total	
	N=1010		N=2583			N=3593	
Age (en années), n	50	(44;57)	48	(42;54)	<0.01	49	(42;55)
Hommes, n (%)	735	(72.8)	1848	(71.5)	0.55	2583	(71.9)
Stade de l'infection, n (%)					<0.01		
C	512	(50.7)	1450	(56.4)		1962	(54.8)
A	274	(27.1)	584	(22.7)		858	(24.0)
B	224	(22.2)	538	(20.9)		762	(21.3)
Mode de transmission, n (%)					0.74		
Homo/Bisexualité	417	(41.3)	1077	(41.8)		1494	(41.6)
Hétérosexualité	357	(35.3)	909	(35.2)		1266	(35.3)
Toxicomanie	141	(14.0)	378	(14.7)		519	(14.5)
Autres	95	(9.4)	215	(8.3)		310	(8.6)
Délai depuis 1ère sérologie positive (en années), n	16	(10;22)	15	(8;21)	<0.01	16	(8;21)
Durée d'indéteçtabilité de la CV (avec blip, en années), n	4.5	(1.4;8.1)	2.7	(1.0;6.4)	<0.01	3.1	(1.1;7.0)
CV indéteçtable, n (%)	877	(86.9)	2203	(85.4)	0.25	3080	(85.8)
Mesure de CD4 (en cellules/mm3), n	565	(417;745)	571	(416;774)	0.51	608	(326)
Ratio CD4/CD8, n	0.8	(0.6;1.2)	0.8	(0.5;1.2)	0.41	0.8	(0.6;1.2)
Délai depuis 1ère mise sous traitement (en années), n	13.3	(7.5;16.4)	10.4	(4.7;15.5)	<0.01	11.3	(5.4;15.8)
Co-infection VHB, n (%)	71	(7.2)	182	(7.9)	0.48	253	(7.7)
Co-infection VHC, n (%)	237	(23.9)	544	(23.5)	0.80	781	(23.6)

Caractéristiques	Ciadis		File active		p*	Total	
	N=1010		N=2583			N=3593	
Classe eGFR, n (%)					0.28		
>90	676	(69.3)	1737	(67.6)		2413	(68.1)
60-90	264	(27.1)	709	(27.6)		973	(27.5)
<60	35	(3.6)	122	(4.8)		157	(4.4)
Diabète, n (%)	134	(13.3)	293	(11.3)	0.11	427	(11.9)
Dyslipidémie biologique, n (%)	376	(38.5)	832	(32.2)	<0.01	1208	(33.9)
Hypertension (TAS>140 ou TAD>90), n (%)	335	(35.1)	666	(28.6)	<0.01	1001	(30.5)
Troubles neuro-dégénératif SNC, n (%)	99	(9.8)	217	(8.4)	0.18	316	(8.8)
Cancer classant ou non classant, n (%)	131	(13.0)	275	(10.6)	0.05	406	(11.3)
Troubles SNC, n (%)	981	(97.1)	2492	(96.5)	0.33	3473	(96.7)

* Test de Student pour les variables quantitatives (si en rouge: test de Mann-Whitney Wilcoxon)
 Test du Khi2 pour les variables qualitatives (si en rouge: test exact de Fisher)

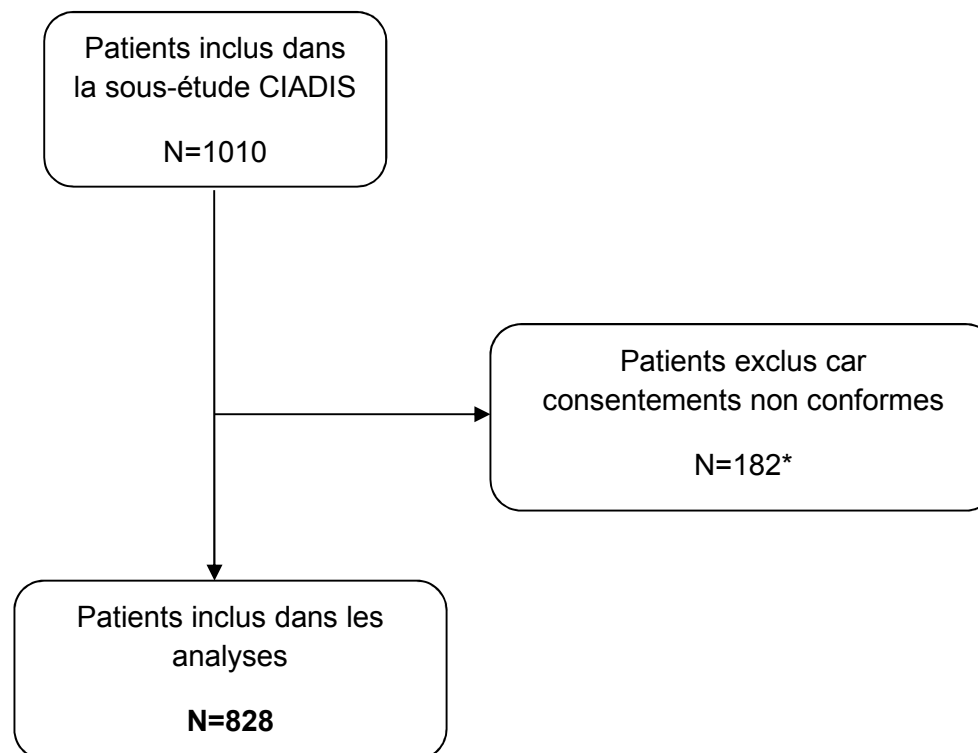


Figure 1 (Annexe E). Diagramme de flux des patients inclus dans les travaux de thèse

Légende: * Les patients inclus dans cette étude sont plus âgés, plus fréquemment des hommes, ont des valeurs de CD4+ plus élevées, un délai depuis la 1^{ère} sérologie VIH+, de suppression de la charge virale et de temps passé sous ARV plus long comparés aux 182 patients exclus de l'analyse. En revanche, il n'y avait pas de différence concernant le stade clinique de l'infection, ni la proportion des comorbidités sauf pour les dyslipidémies biologiques, l'HTA et les cancers plus fréquents chez les patients inclus dans l'analyse.

Tableau 2 (Annexe E) : Comparaison des caractéristiques à l'inclusion des 828 patients inclus dans l'analyse vs. des 182 patients exclus (N=1010 dans la sous-étude CIADIS).

Caractéristiques	Total (N=1010)	Exclus (N=182)	Inclus (N=828)	P ^a
Hommes, n (%)	735 (73)	113 (62)	622 (75)	<u><0.01</u>
Âge (années)*	50 (44; 57)	47 (40; 53)	51 (45; 57)	<u><0.01</u>
Mode de contamination, n (%)				<u>0.03</u>
<i>HSH</i>	417 (41)	58 (32)	359 (43)	
<i>Hétérosexuel</i>	357 (35)	76 (42)	281 (34)	
<i>Consommation de drogues</i>	141 (14)	26 (14)	115 (14)	
<i>Autres</i>	95 (9)	22 (12)	73 (9)	
Délai depuis la 1ère sérologie VIH+ (années)*	16 (10; 22)	15 (7; 21)	17 (11; 22)	<u><0.01</u>
Stades CDC, n (%)				<u><0.01</u>
A	512 (51)	95 (52)	417 (50)	
B	274 (27)	50 (28)	224 (27)	
C	224 (22)	37 (20)	187 (23)	
Patients sous ARV, n (%)				0.11
<i>2INTI+ 1IP/r</i>	415 (41)	73 (40)	342 (42)	
<i>2INTI+ 1INNTI</i>	288 (29)	32 (18)	256 (31)	
<i>Autres</i>	307 (30)	77 (42)	225 (27)	
Délai depuis la 1ère mise sous ARV (années)*	13 (8;16)	11 (6 ; 16)	13 (8;16)	<u><0.01</u>
Délai depuis indétectabilité de la charge virale (années)*	5 (2 ; 8)	0.1 (0.0 ; 2.8)	5 (2 ; 9)	<u><0.01</u>

Tableau 2 (Annexe E) : Suite et fin

Caractéristiques	Total (N=1010)	Exclus (N=182)	Inclus (N=828)	P ^a
Nadir des CD4+ (cellules/mm ³)*	209 (102 ; 304)	218 (101 ; 327)	203 (103 ; 303)	0.45
Délai depuis le nadir des CD4+ (années)*	8 (4 ; 14)	5 (2 ; 10)	8 (5 ; 15)	<0.01
Nombre de CD4+ (cellules/mm ³)*	565 (417; 745)	494 (337 ; 680)	579 (431; 760)	<0.01
Ratio CD4/CD8, n	0.8 (0.6 ; 1.2)	0.7 (0.4 ; 1.1)	0.9 (0.6 ; 1.2)	<0.01
CMV, n(%)	745 (89)	146 (92)	599 (89)	0.18
Infection par le VHC, n(%)	237 (24)	50 (28)	187 (23)	0.12
Infection par le VHB, n(%)	71 (7)	13 (7)	58 (7)	0.63
Comorbidités non liées au VIH, n(%)				
<i>Maladie rénale chronique, n(%)</i>	33 (3)	4 (2)	29 (4)	0.97
<i>Diabète n(%)</i>	135 (13)	25 (14)	110 (13)	<u>0.87</u>
<i>Dyslipidémies, n(%)</i>	409 (41)	55 (30)	354 (43)	<0.01
<i>Maladies cardio-vasculaires, n(%)</i>	99 (10)	14 (8)	85 (10)	0.29
<i>Hypertension, n(%)</i>	440 (44)	64 (35)	376 (45)	0.01
<i>Troubles dégénératifs du SNC, n(%)</i>	30 (3)	5 (3)	25 (3)	0.84
<i>Cancer SIDA et non-SIDA, n(%)</i>	132 (13)	15 (8)	117 (14)	<0.01

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 675 patients. ^aTests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. CDC: Centre de contrôle des maladies, ARV: Antirétroviraux, CMV: cytomegalovirus, INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP/r: Inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir, INNTI: Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, SNC: système nerveux central.

Tableau 3 (Annexe E) : Analyse en composantes principales - Valeurs propres et variances expliquées par les composantes principales. Sous-étude CIADIS (N=828 patients).

Composantes principales	Valeur propre	Inertie (Variance) (%)	Variance cumulée (%)
CP1	4.163	20.813	20.813
CP2	2.910	14.549	35.362
CP3	1.647	8.235	43.598
CP4	1.397	6.987	50.584
CP5	1.154	5.770	56.354
CP6	1.073	5.363	61.717
CP7	0.979	4.897	66.614
CP8	0.892	4.458	71.072
CP9	0.844	4.218	75.290
CP10	0.772	3.861	79.151
CP11	0.695	3.473	82.625
CP12	0.652	3.260	85.885
CP13	0.573	2.866	88.751
CP14	0.550	2.749	91.500
CP15	0.497	2.486	93.987
CP16	0.426	2.128	96.115
CP17	0.280	1.399	97.513
CP18	0.222	1.109	98.622
CP19	0.154	0.769	99.391
CP20	0.122	0.609	100.000

On retrouve ainsi que la première composante principale expliquait 21 % de la variabilité des données et que la deuxième composante principale expliquait 15 % de la variabilité des données.

Tableau 4 (Annexe E) : Analyse en composantes principales – Poids et contribution relative des marqueurs immunologiques cellulaires et solubles permettant de calculer les scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés. Sous-étude CIADIS (N=828 patients).

Marqueurs immunologiques	CP1 (21%)			CP2 (15%)		
	<i>Coordonnées factorielles (coefficients de corrélation de Spearman)</i>	<i>Vecteur propre (poids)</i>	<i>Contributions relatives du marqueur (en %)</i>	<i>Coordonnées</i>	<i>Vecteur propre</i>	<i>Contribution relative du marqueur (en %)</i>
Marqueurs cellulaires						
<i>CD4+ DR+</i>	0.71	0.35	12.29	0.16	0.09	0.85
<i>CD4+CD57+CD28-</i>	0.79	0.39	14.56	-0.26	-0.15	2.32
<i>CD4+TN</i>	-0.51	-0.25	6.38	-0.13	-0.08	0.57
<i>CD4+TEMRA</i>	0.67	0.33	10.91	-0.28	-0.17	2.75
<i>CD8+ DR+</i>	0.64	0.31	14.98	0.07	0.04	0.15
<i>CD8+CD57+CD28-</i>	0.76	0.37	13.84	-0.17	-0.10	1.02
<i>CD8+TN</i>	-0.75	-0.37	13.55	-0.03	-0.01	0.02
<i>CD8+TEMRA</i>	0.78	0.38	9.75	-0.24	-0.14	1.91

Tableau 4 (Annexe E) : Suite et fin

Marqueurs immunologiques	CP1 (21%)			CP2 (15%)		
	Coordonnées factorielles (coefficients de corrélation de Spearman)	Vecteur propre (poids)	Contributions relatives du marqueur (en %)	Coordonnées	Vecteur propre	Contribution relative du marqueur (en %)
Marqueurs solubles						
<i>BAFF BLYSS (pg/mL)</i>	0.02	0.01	0.008	0.60	0.35	12.30
<i>CD163 (en ng/mL)</i>	0.12	0.06	0.32	0.49	0.29	8.23
<i>MPO (en ng/mL)</i>	-0.02	-0.01	0.006	0.14	0.08	0.65
<i>CRP (en ng/mL)</i>	0.19	0.09	0.84	0.40	0.23	5.42
<i>D-Dimères (en ng/mL)</i>	0.13	0.06	0.40	0.37	0.22	4.67
<i>sCD40L (en pg/mL)</i>	0.06	0.03	0.09	0.04	0.02	0.06
<i>IL18 (en pg/mL)</i>	-0.05	-0.02	0.05	0.19	0.11	1.28
<i>sCD54 (en ng/mL)</i>	0.005	0.002	0.0006	0.64	0.38	14.13
<i>sCD14 (en ng/mL)</i>	0.03	0.02	0.02	0.24	0.14	1.92
<i>IP10 (en pg/mL)</i>	0.25	0.12	1.53	0.63	0.37	13.53
<i>TNFR1 (en pg/mL)</i>	0.07	0.03	0.11	0.66	0.39	15.05
<i>IL6 (en pg/mL)</i>	0.12	0.06	0.35	0.62	0.36	13.17

Ces coordonnées permettaient d'évaluer la contribution factorielle de chaque marqueur immunologique à la composante principale et permettaient de représenter graphiquement, par projection, les marqueurs immunologiques cellulaires et solubles, sur un plan à deux dimensions, constitué par les axes des deux premières composantes principales. La représentation graphique des marqueurs immunologiques dans le plan formé par CP1 x CP2 a donné lieu à la figure 5 de l'article présenté en section 5.4.3 et a permis d'interpréter les deux premières

composantes principales. Pour valider cette interprétation, il a également été nécessaire d'explorer la projection des marqueurs immunologiques sur les autres composantes principales (contributions non présentées ici).

Chaque score CIADIS pondéré est une combinaison linéaire des marqueurs cellulaires et solubles (valeurs des rangs) multiplié par le vecteur propre de la 1^{ère} PC (score CIADIS cellulaire pondéré) et de la 2^{nde} PC (score CIADIS soluble pondéré). Les vecteurs propres de chaque CP permettaient de calculer la valeur des variables « Score CIADIS cellulaire (CP1) et soluble (CP2) » pour chaque patient.

Score CIADIS cellulaire pour le patient i

$$\begin{aligned}
 &= (0.35 \times CD4DRi) + (0.39 \times CD4CD57CD28 - i) - (0.25 \times CD4TNi) + (0.33 \times CD4TEMRAi) + (0.31 \times CD8DRi) \\
 &+ (0.37 \times CD8CD57CD28i) - (0.37 \times CD8TNi) + (0.38 \times CD8TEMRAi) + (0.01 \times BAFFi) + (0.06 \times CD163i) - (0.01 \times MPOi) \\
 &+ (0.09 \times CRPi) + (0.06 \times DDi) + (0.03 \times sCD40Li) - (0.02 \times IL18i) + (0.002 \times sCD54i) + (0.02 \times sCD14i) + (0.12 \times IP10i) \\
 &+ (0.03 \times TNFR1i) + (0.06 \times IL6i)
 \end{aligned}$$

Score CIADIS soluble pour le patient i

$$\begin{aligned}
 &= (0.09 \times CD4DRi) - (0.15 \times CD4CD57CD28 - i) - (0.08 \times CD4TNi) - (0.17 \times CD4TEMRAi) + (0.04 \times CD8DRi) \\
 &- (0.10 \times CD8CD57CD28i) - (0.01 \times CD8TNi) - (0.14 \times CD8TEMRAi) + (0.35 \times BAFFi) + (0.29 \times CD163i) + (0.08 \times MPOi) \\
 &+ (0.23 \times CRPi) + (0.22 \times DDi) + (0.02 \times sCD40Li) + (0.11 \times IL18i) + (0.38 \times sCD54i) + (0.14 \times sCD14i) + (0.37 \times IP10i) \\
 &+ (0.39 \times TNFR1i) + (0.36 \times IL6i)
 \end{aligned}$$

Annexe F

Résultats du chapitre 5 : « Partie 2 – Associations transversales entre les scores CIADIS pondérés et i) la multimorbidité, ii) la MRC et iii) les autres comorbidités non liées au VIH »

Tableau 1 (Annexe F) : Modèles de régression logistique univariables de l'association entre les marqueurs immunologiques, les scores CIADIS et la multi-morbidité.

Variables	OR (IC 95%)	p
Score CIADIS cellulaire (/Et)	1.7 (1.4-2.0)	<0.01
Score CIADIS soluble (/Et)	1.2 (1.1-1.5)	<0.01
Lymphocytes T CD4+ (/Et)*		
<i>CD4+ DR+</i>	1.4 (1.2-1.6)	<0.01
<i>CD4+CD57+CD28-</i>	1.3 (1.1-1.6)	<0.01
<i>CD4+TN</i>	0.7 (0.5-0.8)	<0.01
<i>CD4+TEMRA</i>	1.2 (1.0-1.4)	0.04
Lymphocytes T CD8+ (/Et)*		
<i>CD8+ DR+</i>	1.4 (1.2-1.6)	<0.01
<i>CD8+CD57+CD28-</i>	1.2 (1.0-1.5)	0.03
<i>CD8+TN</i>	0.6 (0.5-0.7)	<0.01
<i>CD8+TEMRA</i>	1.3 (1.1-1.5)	<0.01
Coagulation		
<i>D-Dimères (Et)</i>	1.3 (1.1-1.5)	<0.01
Lymphocytes B		
<i>BAFF BLYSS (Et)</i>	1.1 (0.9-1.3)	0.33
Monocytes/macrophages		
<i>sCD163 (Et)</i>	1.3 (1.1-1.5)	<0.01
<i>sCD14 (Et)</i>	0.9 (0.7-1.1)	0.40
Neutrophiles		
<i>MPO (Et)</i>	0.9 (0.7-1.1)	0.28

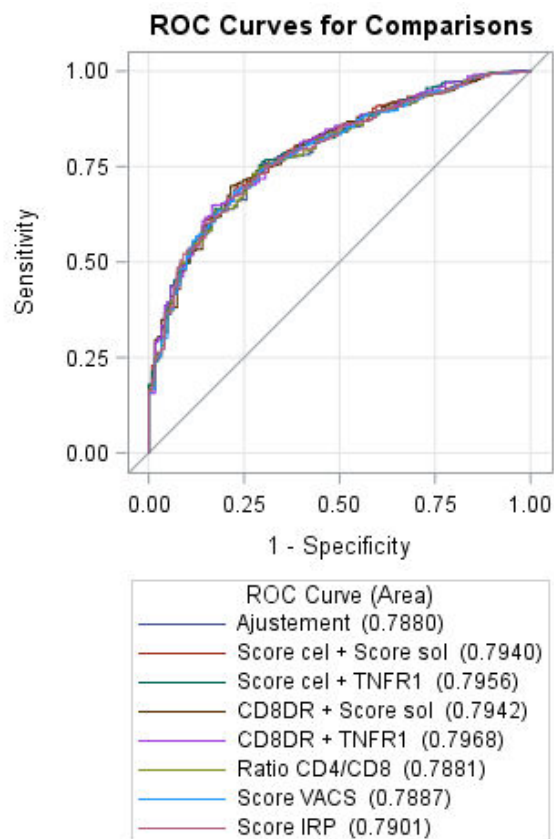
Tableau 1 (Annexe F) : Suite et fin

Variables	OR (IC 95%)	p
Activation plaquettaire		
<i>sCD40L (Et)</i>	1.0 (0.8-1.2)	0.90
Cytokines pro-inflammatoires		
<i>CRP (Et)</i>	1.2 (1.0-1.4)	0.10
<i>IL18 (Et)</i>	1.1 (1.0-1.3)	0.17
<i>IP10 (Et)</i>	1.1 (0.9-1.3)	0.33
<i>IL6 (Et)</i>	1.0 (0.8-1.2)	0.92
<i>TNFR1 (Et)</i>	1.5 (1.3-1.8)	<0.01
<i>CD54 (Et)</i>	1.0 (0.8-1.2)	0.85
Ratio CD4⁺/CD8⁺	0.9 (0.7-1.0)	0.12
VACS	1.6 (1.4-1.9)	<0.01
IRP		

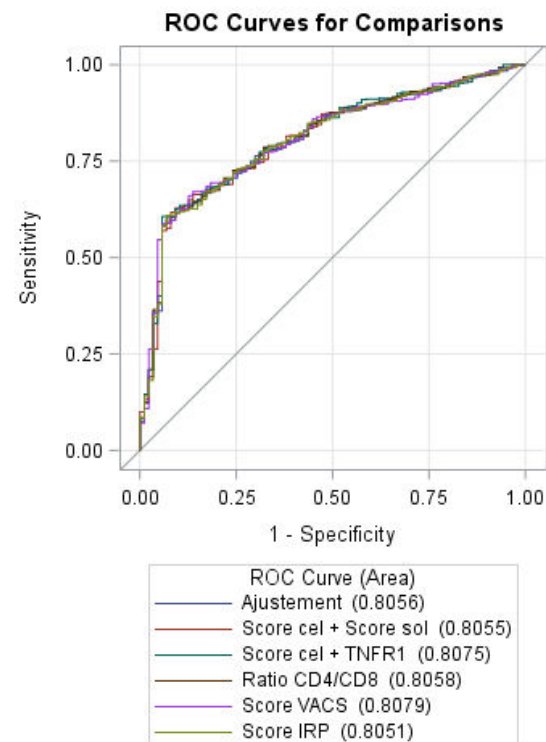
Légende: OR: Odds Ratio, p: p-value, Et: écart-type. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. TN: T naïve; TEMRA: terminally differentiated T cellules; BAFF: B-cell activating factor; MPO: Myeloperoxidase; CRP: C-reactive protein; sCD40L sCD40 ligand, IL: Interleukin; IP10: Interferon gamma-induced protein 10; TNFR1: Tumor necrosis factor receptor 1. Un score CIADIS cellulaire pondéré supérieur à 0 représente un phénotype immunitaire avec des marqueurs de l'activation cellulaire T, de la sénescence et de la différenciation élevés alors que des valeurs négatives du score pondéré CIADIS cellulaire représentent un profil immunitaire moins activé et moins sénescents. Un score CIADIS soluble pondéré supérieur à 0 représente un phénotype immunitaire avec des niveaux d'inflammation plus élevés alors que des valeurs négatives du score CIADIS soluble représentent un profil avec une inflammation moins élevée.

Figures 1 (Annexe F) : Courbes ROC et Aire sous la courbe ROC (AUC) non corrigées issues des modèles de régression logistique sur la présence de i) multimorbidité, ii) MRC et iii) autres comorbidités non liées au VIH

a) Présence de multimorbidité



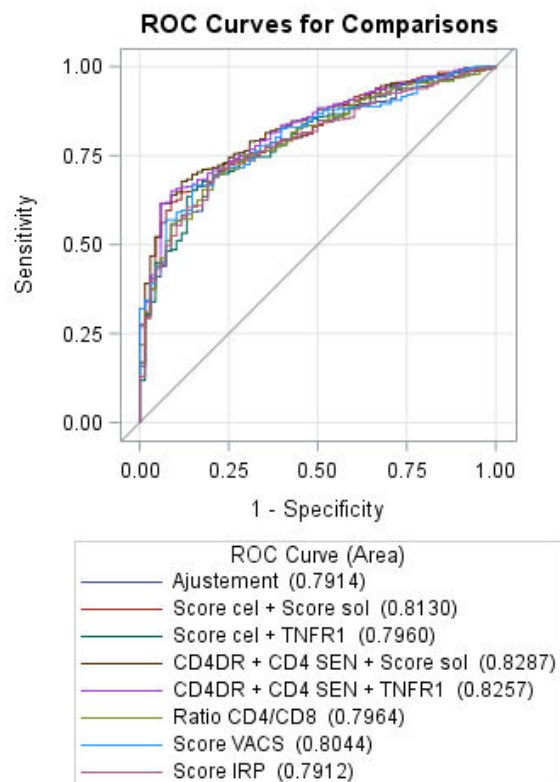
b) Présence de diabète



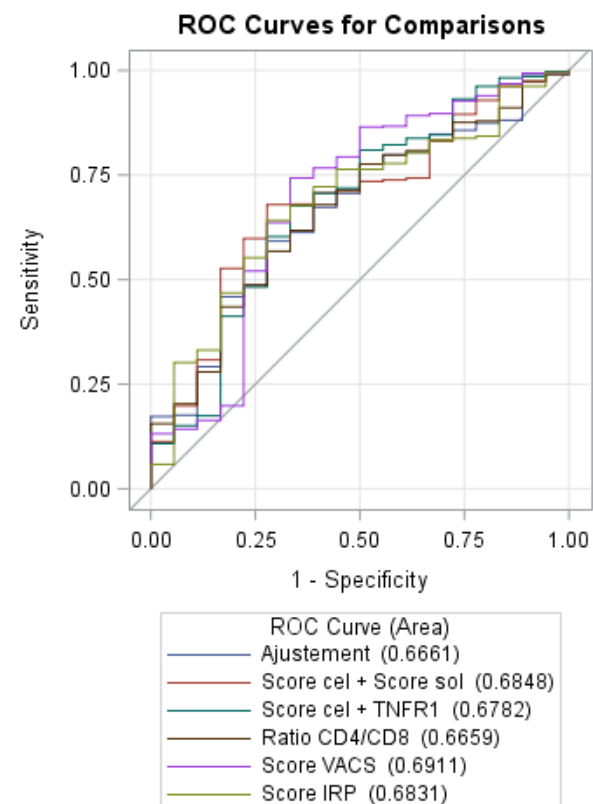
Légende: AUC : Aire sous la courbe ROC. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination.

Figures 1 (Annexe F) : Suite

c) Présence de maladies cardiovasculaires



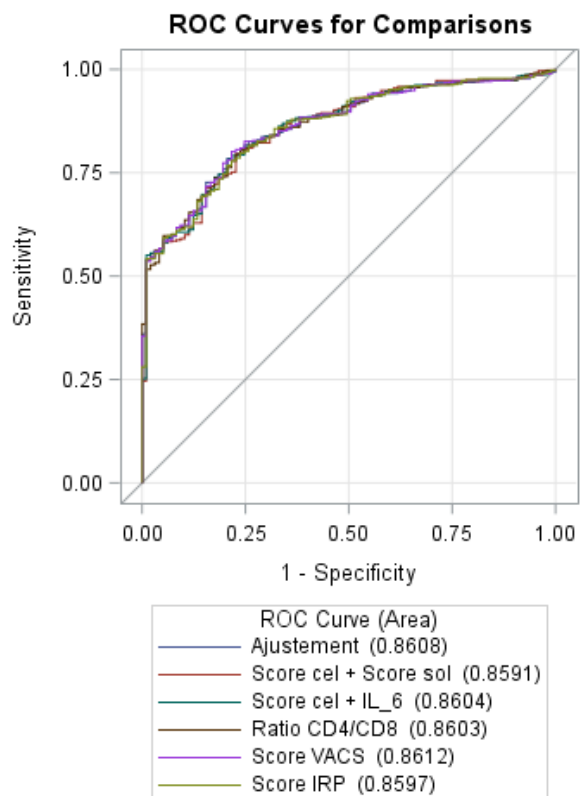
e) Présence de troubles du SNC



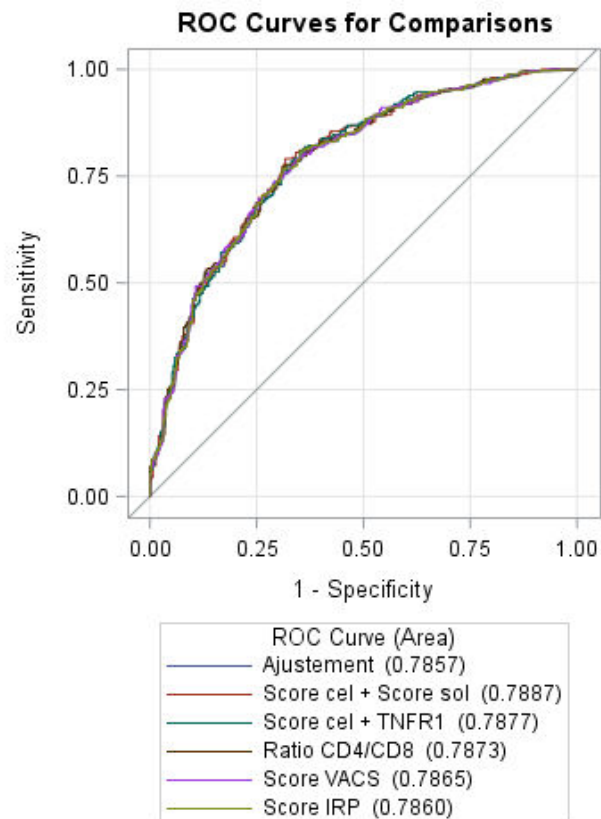
Légende: AUC : Aire sous la courbe ROC. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination.

Figures 1 (Annexe F) : Suite et fin

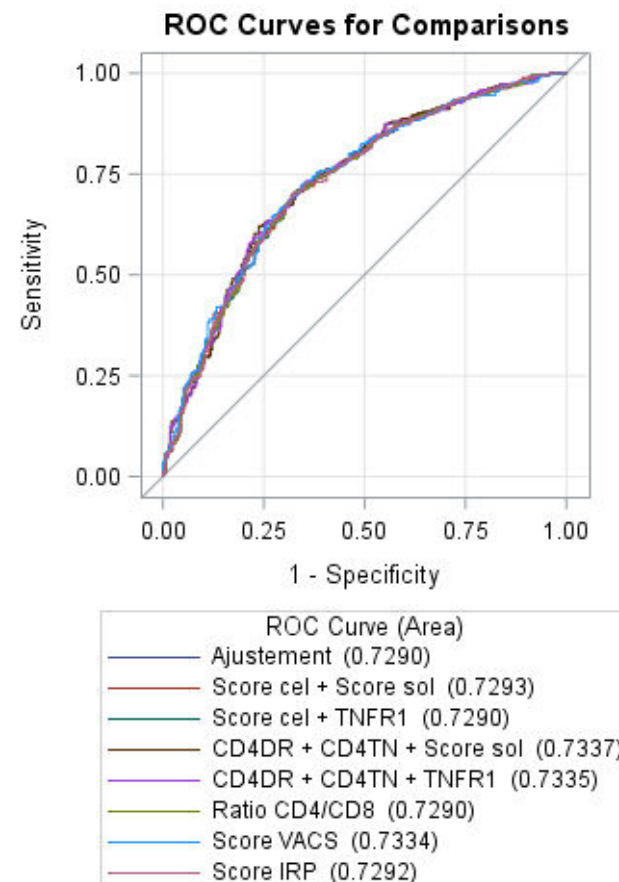
f) Présence de cancer



g) Présence d'HTA



h) Présence de dyslipidémies biologiques



Légende: AUC : Aire sous la courbe ROC. Plus l'aire sous la courbe ROC (AUC) est proche de 1, meilleure est la discrimination.

Tableau 2 (Annexe F) : Analyses multivariées – Odds Ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de régression logistiques pour l'association entre les scores CIADIS et la multimorbidité (excluant les dyslipidémies, l'hypertension et les troubles dégénératifs du SNC) (n=828).

Variables	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4		Modèle 5		Modèle 6		Modèle 7	
	AIC = 390.8		AIC = 385.4		AIC = 389.5		AIC = 655.2		AIC = 390.8		AIC = 645.6		AIC = 393.7	
	AUC = 0.82		AUC = 0.82		AUC = 0.83		AUC = 0.84		AUC = 0.81		AUC = 0.82		AUC = 0.82	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Score CIADIS cellulaire (/Sd)	1.4 (1.0-1.9)	0.03	1.4 (1.1-1.9)	0.02										
Score CIADIS soluble (/Sd)	1.1 (0.9-1.5)	0.29			1.1 (0.9-1.4)	0.43								
CD8+ DR (/sd)					1.4 (1.1-1.8)	0.01	1.5 (1.1-1.9)	<0.01						
TNFR1 (/sd)			1.3 (1.1-1.7)	0.01			1.3 (1.1-1.7)	<0.01						
Score VACS (/Sd)									1.4 (1.0-1.9)	0.06				
Score IRP (/sd)											1.0 (0.9-1.2)	0.76		
Ratio CD4+/CD8+ (/sd)													0.8 (0.4-1.4)	0.44

Légende : tous les modèles sont ajustés sur l'âge, le sexe et le stade de l'infection

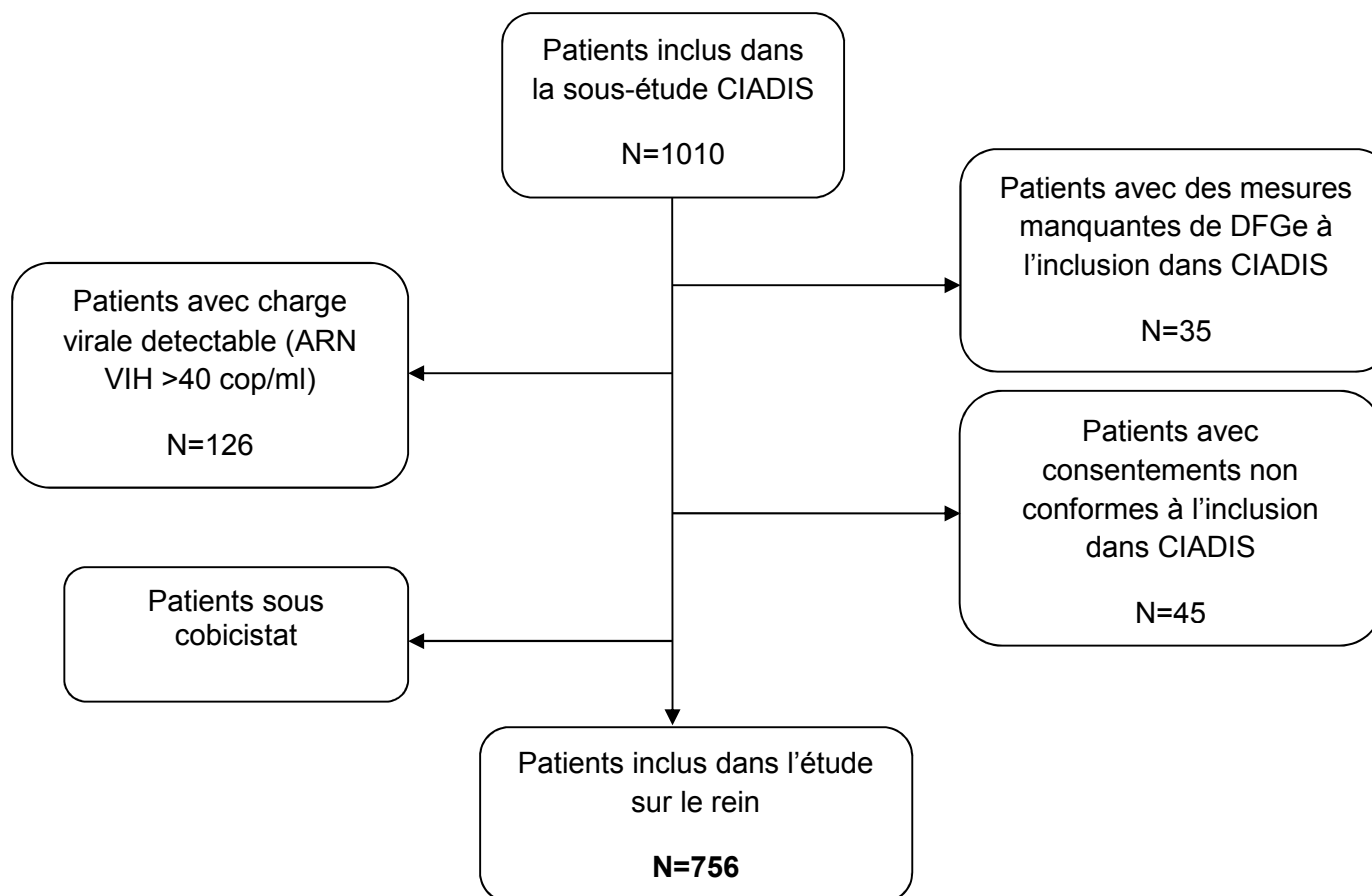


Figure 2 (Annexe F): Diagramme de flux des patients inclus dans l'analyse de la maladie rénale chronique (MRC)

Légende: DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé

Tableau 3 (Annexe F) : Analyses univariables - Association entre les facteurs de risque et la MRC (DFGe <60 vs. DFGe ≥ 60 confirmés) évaluée par des modèle de régression logistiques

Variables	OR [IC 95%]	P
Score CIADIS cellulaire	1.2 [1.0-1.5]	0.05
Score CIADIS soluble	1.4 [1.2-1.8]	<0.01
Lymphocytes T CD4+ (/Et)		
<i>CD4+ DR+</i>	1.5 [1.1-2.0]	<0.01
<i>CD4+CD57+CD28-</i>	1.2 [0.9-1.6]	0.22
<i>CD4+TN</i>	0.7 [0.5-1.0]	0.06
<i>CD4+TEMRA</i>	0.9 [0.6-1.4]	0.75
Lymphocytes T CD8+ (/Et)		
<i>CD8+ DR</i>	1.5 [1.0-2.1]	0.04
<i>CD8+CD57+CD28-</i>	1.2 [0.8-1.7]	0.31
<i>CD8+TN</i>	0.7 [0.5-1.1]	0.12
<i>CD8+TEMRA</i>	1.1 [0.7-1.5]	0.73
Coagulation		
<i>D-Dimères (ng/mL)</i>	1.6 [1.3-2.1]	<0.01
Lymphocytes B		
<i>BAFF BLYSS (pg/mL)</i>	1.2 [0.9-1.5]	0.21
Monocytes/macrophages		
<i>sCD163 (ng/mL)</i>	1.1 [0.8-1.6]	0.44
<i>sCD14 (ng/mL)</i>	0.9 [0.6-1.5]	0.75
Neutrophiles		
<i>MPO (ng/mL)</i>	1.0 [0.7-1.5]	0.91
Activation plaquettaire		
<i>sCD40L (en pg/mL)</i>	1.0 [0.7-1.5]	0.94
Cytokines pro-inflammatoires		
<i>CRP (en ng/mL)</i>	1.2 [0.8-1.6]	0.39
<i>IL18 (en pg/mL)</i>	1.4 [1.1-1.9]	<0.01
<i>IP10 (en pg/mL)</i>	1.2 [1.0-1.6]	0.09
<i>IL6 (en pg/mL)</i>	3.5 [1.1-11.2]	0.04
<i>TNFR1 (en pg/mL)</i>	3.0 [2.2-4.1]	<0.01
<i>sCD54 (en ng/mL)</i>	0.9 [0.6-1.4]	0.69

Légende: OR: Odds ratio; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%; CDC: center for disease control, ARV: Antirétroviral, VHC : Virus de l'hépatite C, VHB : Virus de l'hépatite B, CMV: cytomégalovirus.

Tableau 3 (Annexe F) : Suite

Variables	OR [IC 95%]	P
Ratio CD4+/CD8+ à l'inclusion (/Et)	1.1 [0.8-1.6]	0.42
Score VACS (/Et)	6.1 [2.8-13.0]	<0.01
Score IRP (/Et)	1.6 [0.7-3.6]	0.26
Âge (/10 années)	1.9 [1.3-2.7]	<0.01
Sexe (Femmes vs. Hommes)	2.6 [1.2-5.6]	0.01
Délai depuis la 1ère sérologie VIH+ at inclusion (/an)	1.1 [0.7-1.6]	0.64
Mode de contamination		0.37
<i>Hétérosexuel (ref)</i>	1.0	
<i>HSH</i>	2.0 [0.9-4.7]	
<i>IDU</i>	1.0 [0.3-3.7]	
<i>Autres</i>	1.6 [0.4-6.1]	
Stades CDC		0.06
<i>Stage A (ref)</i>	1.0	
<i>Stage B</i>	1.0 [0.4-2.7]	
<i>Stage C</i>	2.5 [1.1-5.7]	
Délai depuis indétectabilité de la charge virale à l'inclusion (/an)	1.1 [0.7-1.5]	0.86
Nombre de CD4+ à l'inclusion (cellules/mm ³)	0.9 [0.6-1.3]	0.53
Nadir des CD4+ à l'inclusion (cellules/mm ³)	0.7 [0.5-1.0]	0.07
Délai depuis le nadir des CD4+ (/an)	1.1 [0.8-1.6]	0.50
Nombre de CD4+ lors de la 1ère mise sous ARV (cellules/mm ³)	0.6 [0.3-0.9]	0.03
Délai depuis la 1ère mise sous ARV (/an)	1.2 [0.8-1.7]	0.47
ARV à l'inclusion		0.09
<i>2INTI+ 1IP/r (ref)</i>	1.0	
<i>2INTI+ 1NNTI</i>	0.4 [0.1-1.2]	
<i>Autres</i>	1.4 [0.6-3.2]	
Utilisation du Ténofovir avant ou à l'inclusion		0.01
<i>Jamais utilisé (ref)</i>	1.0	
<i>Utilisation antérieure à l'inclusion</i>	1.4 [0.5-3.9]	
<i>Utilisation en cours</i>	0.4 [0.2-0.9]	

Légende: OR: Odds ratio; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%; CDC: center for disease control, ARV: Antirétroviral, IRP : Immune Risk profile

Tableau 3 (Annexe F) : Suite et fin

Variables	OR [IC 95%]	P
Infection par le VHC (Oui vs. Non)	1.6 [0.7-3.7]	0.24
Infection par le VHB (Oui vs. Non)	2.8 [1.0-7.7]	<u>0.04</u>
Infection par le CMV (Oui vs. Non)	0.9 [0.3-3.3]	0.95
Diabètes (Oui vs. Non)	3.5 [1.6-7.7]	<u><0.01</u>
Dyslipidémies biologiques (Oui vs. Non)	2.9 [1.3-6.2]	<u><0.01</u>
Maladies cardiovasculaires (Oui vs. Non)	3.4 [1.5-8.0]	<u><0.01</u>
Hypertension (Oui vs. Non)	1.3 [0.6-2.8]	0.58
Cancers (Oui vs. Non)	2.5 [1.1-5.7]	<u>0.03</u>
Nombre de comorbidités à l'inclusion (≥ 2 vs. < 2)	3.3 [1.5-7.0]	<u><0.01</u>

Légende: OR: Odds ratio; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%; VHC : Virus de l'hépatite C, VHB : Virus de l'hépatite B, CMV: cytomégalovirus.

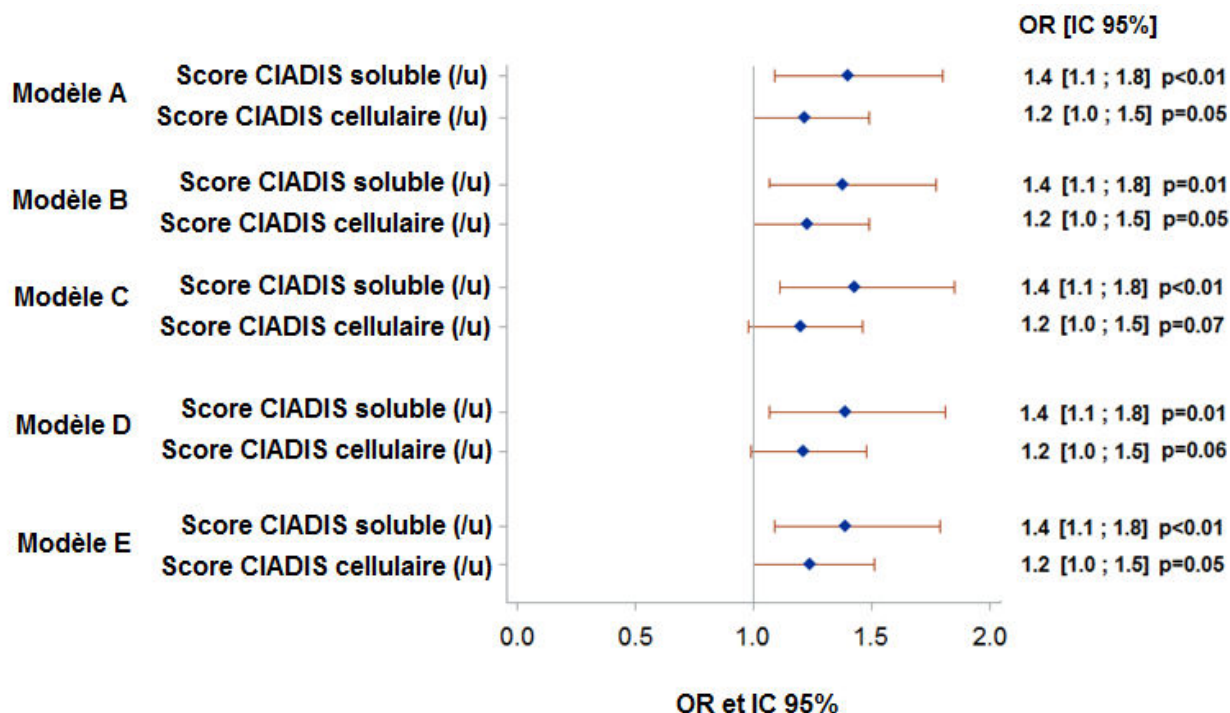


Figure 3 (Annexe F) : Régressions logistique multivariées de l'association entre les scores CIADIS cellulaire et solubles pondérés et la Maladie rénale chronique (DFGe <60 vs. DFGe ≥ 60 confirmés).

Légende: DFGe. Débit de filtration glomérulaire estimé. U : unité, OR, Odds Ratio. 95% CI, 95% Confidence Interval. Les points bleus représentent les OR et les lignes rouges représentent l'IC à 95%. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour évaluer l'association entre les scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés et la Maladie rénale chronique ajustés sur l'âge, le sexe, le TDF et la diabète (Modèle A), ou les maladies cardiovasculaires (Modèle B), ou les dyslipidémies (Modèle C), ou l'HTA (modèle D), ou les cancers (modèle E). Un OR >1 représente une association significative pour l'augmentation d'une unité du score cellulaire ou soluble.

Tableau 4 (Annexe F) : Régressions logistique multivariées de l'association entre les scores CIADIS cellulaire et solubles pondérés et la MRC (DFGe <60 vs. DFGe ≥ 60 confirmés) estimée par l'équation CKD-EPI*.

Variabes	OR [IC 95%]	P
Score CIADIS cellulaire à l'inclusion (/u)	1.1 [1.0-1.5]	0.08
Score CIADIS soluble à l'inclusion (/u)	1.4 [1.2-1.8]	<0.01

Légende: DFGe. Débit de filtration glomérulaire estimé. U : unité, OR, Odds Ratio. 95% CI, 95% Confidence Interval. *Les modèles ont été ajustés sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et le nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion. Un OR >1 représente une association significative pour l'augmentation d'une unité du score cellulaire ou soluble.

Tableau 5 (Annexe F) : Comparaison des caractéristiques à l'inclusion des patients en fonction de la présence d'une dysfonction rénale précoce (eGFR \geq 90 and uPCR $>$ 30)

Caractéristiques	Total (N=205)	DFGe \geq 90 & uPCR \leq 30 (N=187)	DFGe \geq 90 & uPCR $>$ 30 (N=18)	P ^a
Sexe, n (%)				0.58
<i>Hommes</i>	56(27)	50(27)	6(33)	
<i>Femmes</i>	149(73)	137(73)	12(67)	
Âge (années)*	50(43;54)	49(43;53)	55(45;60)	0.04
Mode de contamination, n (%)				0.28
<i>HSH</i>	87(42)	81(43)	6(33)	
<i>Hétérosexuel</i>	71(35)	65(35)	6(33)	
<i>Consommation de drogues</i>	34(17)	29(16)	5(28)	
<i>Autres</i>	13(6)	12(6)	1(6)	
Délai depuis la 1ère sérologie VIH+ (années)*	16(11;22)	16(10;22)	19(12;23)	0.76
Stades CDC, n (%)				0.31
<i>A</i>	98(48)	92(49)	6(33)	
<i>B</i>	64(31)	58(31)	6(33)	
<i>C</i>	43(21)	37(20)	6(33)	

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 652 patients. ^aTests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. CDC: Centre de contrôle des maladies.

Tableau 5 (Annexe F) : Suite

Caractéristiques	Total (N=205)	DFGe≥90 & uPCR≤30 (N=187)	DFGe≥90 & uPCR>30 (N=18)	P ^a
Patients sous ARV, n (%)				0.95
2INTI+ 1IP/r	83(41)	78(42)	5(28)	
2INTI+ 1INNTI	67(33)	59(32)	8(44)	
Autres	53(26)	48(26)	5(28)	
Délai depuis la 1ère mise sous ARV (années)*	13 (7;16)	13 (8;16)	13 (7;15)	0.84
Utilisation antérieure du Ténofovir, n(%)	164(80)	151(81)	13(72)	0.37
Délai depuis indétectabilité de la charge virale (années)*	5 (2;9)	5 (3;9)	5 (2;10)	0.92
Nadir des CD4+ (cellules/mm3)*	222(112;312)	229(121;323)	124(47;256)	0.03
Délai depuis le nadir des CD4+ (années)*	8(4;14)	8(4;13)	7(5;17)	0.74
Nombre de CD4+ (cellules/mm3)*	597(464;771)	611(467;773)	511(361;566)	0.33
Ratio CD4⁺/CD8⁺ *	0.9(0.6;1.2)	0.9(0.6;1.2)	0.8(0.5;1.0)	0.39

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 652 patients. ^aTests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. ARV: Antirétroviraux, INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP/r: Inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir, INNTI: Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, DFGe: Débit de Filtration Glomérulaire estimé, SNC: système nerveux central.

Tableau 5 (Annexe F) : Suite et fin

Caractéristiques	Total (N=205)	DFGe≥90	DFGe≥90	P ^a	
		& uPCR≤30 (N=187)	& uPCR>30 (N=18)		
CMV, n(%)	167(91)	150(90)	17(100)	0.56	
Infection par le VHC, n(%)	54 (27)	47 (25)	7 (39)	0.26	
Infection par le VHB, n(%)	9(5)	8(4)	1(6)	0.58	
Diabète n(%)	19(9)	19(10)	0(0)	0.38	
Dyslipidémies, n(%)	50(24)	45(24)	5(28)	0.77	
Maladies cardio-vasculaires, n(%)	20(10)	18(10)	2(11)	0.69	
Hypertension, n(%)	68(33)	61(33)	7(39)	0.59	
Troubles dégénératifs du SNC, n(%)	3(2)	3(2)	0(0)	1.0	
Cancer SIDA et non-SIDA, n(%)	27(13)	24(13)	3(17)	0.71	
Nombre de comorbidités non liées au VIH additionnelles, n(%)				0.77	
	<2	158(77)	143(77)	15(83)	
	≥2	47(23)	44(24)	3(17)	

Légende: * Les valeurs indiquées par l'astérisque sont les médianes (Q1Q3) sauf si indiqué autrement; § La sérologie CMV était disponible pour 652 patients. ^aTests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives / Test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. VHC : Virus de l'Hépatite C, VHB : Virus de l'hépatite B, CMV: cytomégalovirus.

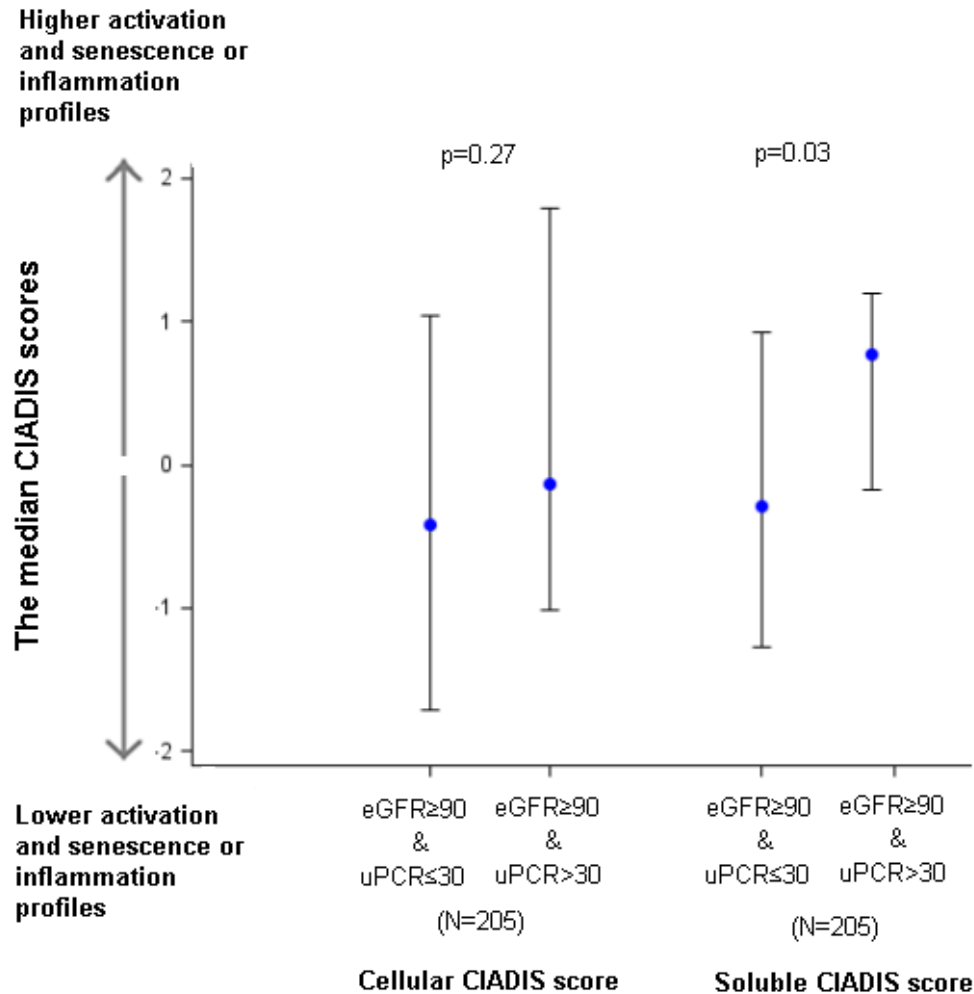


Figure 4 (Annexe F): Description of median cellular and soluble CIADIS score between early kidney disease groups in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort – CIADIS substudy 2011-2013

Legend: eGFR, Débit de filtration glomérulaire estimé. uPCR, Ratio protéinurie sur créatininurie. Les points bleus montrent la médiane des scores CIADIS, les lignes rouges représentent l'intervalle interquartile. Des tests de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les scores CIADIS entre les groupes de DFGe.

Un score CIADIS cellulaire pondéré supérieur à 0 représente un phénotype immunitaire avec des marqueurs de l'activation cellulaire T, de la sénescence et de la différenciation élevés alors que des valeurs négatives du score CIADIS cellulaire pondéré représentent un profil immunitaire moins activé et moins sénéscent. Un score CIADIS soluble pondéré supérieur à 0 représente un phénotype immunitaire avec des niveaux d'inflammation plus élevés alors que des valeurs négatives du score CIADIS soluble représentent un profil avec une inflammation moins élevée.

Annexe G

Résultats du chapitre 6 : « Partie 3 – Associations longitudinales entre les scores CIADIS pondérés et i) la survenue d'une nouvelle comorbidité non liée au VIH, ii) l'évolution du DFGe, iii) la survenue des autres comorbidités non liées au VIH et iv) la mortalité au cours des 3 ans de suivi »

Tableau 1 (Annexe G) : Analyses univariées - Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à risques proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de survenue d'une nouvelle comorbidité non liée au VIH pendant 3 ans de suivi. (n=828).

Variables	HR (IC 95%)	P
Score CIADIS cellulaire (ref=faible)	1.0	<0.01
<i>Moyen</i>	1.2 (0.9-1.6)	
<i>Elevé</i>	1.8 (1.3-2.5)	
Score CIADIS soluble (ref=faible)	1.0	0.54
<i>Moyen</i>	1.2 (0.9 - 1.5)	
<i>Elevé</i>	1.1 (0.8 - 1.6)	
TNFR1 (ref=faible)	1.0	0.16
<i>Moyen</i>	1.0 (0.8 - 1.3)	
<i>Elevé</i>	1.3 (0.9 - 1.7)	
CD4+ DR (ref=faible)	1.0	<0.01
<i>Moyen</i>	1.1 (0.8 - 1.4)	
<i>Elevé</i>	1.6 (1.2 - 2.2)	
CD4+ CD57+28- (/1 Et)	1.1 (1.0 - 1.2)	0.08
CD4+ TN (/1 Et)	1.0 (0.9 - 1.1)	0.42
CD4+ TEMRA (/1 Et)	1.1 (1.0 - 1.3)	0.10
CD8+ DR (ref=faible)	1.0	<0.01
<i>Moyen</i>	1.3 (1.0 - 1.7)	
<i>Elevé</i>	1.7 (1.3 - 2.4)	
CD8+ CD57+28- (/1 Et)	1.1 (1.0 - 1.2)	0.06
CD8+ TN (/1 Et)	0.9 (0.8 - 1.0)	0.10
CD8+ TEMRA (/1 Et)	1.2 (1.1 - 1.3)	<0.01

Légende : HR: Hazard Ratio, p: p-value, Et : Ecart-type. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. Les deux scores CIADIS pondérés, le TNFR1, le CD8+DR et le CD4+DR ont été utilisés en tant que variables catégorielles dans les modèles. Chacune de ces variables a été catégorisée par leur intervalle inter-quartile : Score faible (\leq Q1), score moyen (Q1-Q3) et score élevé ($>$ Q3). Pour chacune des variables catégorielles dans ces analyses, la catégorie de référence est celle du « score faible ».

Tableau 2 (Annexe G) : Analyses univariables - Modèles de Cox à hasards proportionnels de l'association entre les scores CIADIS et le risque de survenue d'une nouvelle comorbidité (excluant les dyslipidémies, l'hypertension et les troubles dégénératifs du SNC) pendant les 3 ans de suivi. (n=828).

Variables	Modèles univariables	
	HR (IC95%)	P
Score CIADIS cellulaire (/1Sd)	1.1 (1.0 - 1.2)	0.26
Score CIADIS cellulaire (ref=Faible)	1.0	0.27
	Moyen	1.1 (0.7-1.8)
	Elevé	1.5 (0.9-2.5)
Score CIADIS soluble (/1Sd)	1.2 (1.1 - 1.3)	<0.01
Score CIADIS soluble (ref=faible)	1.0	<0.01
	Moyen	1.9 (1.1 - 3.5)
	Elevé	2.7 (1.5 - 5.1)
TNFR1 (/1 Sd)	1.0 (1.0 - 1.0)	0.02
TNFR1 (ref=faible)	1.0	<0.01
	Moyen	1.1 (0.6 - 1.8)
	Elevé	2.3 (1.4 - 3.9)
BAFF BLYSS (/1 Sd)	1.2 (1.1 - 1.4)	<0.01
CD4+ DR (/1%)	1.1 (1.0 - 1.3)	0.19
CD4+ DR (ref=faible)	1.0	0.22
	Moyen	1.2 (0.7 - 1.9)
	Elevé	1.5 (0.9 - 2.6)
CD4+ CD57+28- (/1%)	1.0 (0.9 - 1.2)	0.79
CD4+ TN (/1%)	1.0 (0.8 - 1.1)	0.59
CD4+ TEMRA (/1%)	1.1 (0.7 - 1.3)	0.87
CD8+ DR (/1%)	1.1 (0.9 - 1.3)	0.35
CD8+ DR (ref=faible)	1.0	0.35
	Moyen	1.4 (0.9 - 2.3)
	Elevé	1.5 (0.9 - 2.6)
CD8+ CD57+28- (/1%)	1.0 (0.8 - 1.2)	0.92
CD8+ TN (/1%)	1.0 (0.8 - 1.2)	0.92
CD8+ TEMRA (/1%)	1.0 (0.8 - 1.2)	0.89
CD8+ TEMRA (ref=faible)	1.0	0.79
	Moyen	0.9 (0.6 - 1.4)
	Elevé	1.0 (0.6 - 1.6)

Légende : HR: Hazard Ratio, p: p-value, Et : Ecart-type. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. Les deux scores CIADIS pondérés, le TNFR1, le CD8+DR et le CD4+DR ont été utilisés en tant que variables catégorielles dans les modèles. Chacune de ces variables a été catégorisée par leur intervalle inter-quartile : Score faible (\leq Q1), score moyen (Q1-Q3) et score élevé ($>$ Q3). Pour chacune des variables catégorielles dans ces analyses, la catégorie de référence est celle du « score faible ».

Tableau 3 (Annexe G) : Analyses multivariées - Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à risques proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de survenue d'une nouvelle comorbidité (excluant les dyslipidémies, l'hypertension et les troubles dégénératifs du SNC) pendant les 3 ans de suivi. (n=828).

Variables	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4		Modèle 5		Modèle 6	
	AIC=987.4		AIC = 981.9		AIC = 987.9		AIC = 977.6		AIC = 727.7		AIC = 987.9	
	AUC = 0.82		AUC = 0.82		AUC = 0.83		AUC = 0.84		AUC = 0.81		AUC = 0.82	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Score CIADIS cellulaire (ref=Faible)	1.0	0.26	1.0	0.27	1.0	0.33						
<i>Moyen</i>	1.2 (0.7 - 1.9)		1.2 (0.7 - 2.1)		1.2 (0.7-1.9)							
<i>Elevé</i>	1.5 (0.9 - 2.7)		1.6 (0.9 - 2.8)		1.5 (0.8-2.6)							
Score CIADIS soluble (ref=Faible)	1.0	0.02										
<i>Moyen</i>	1.8 (1.0 - 3.4)											
<i>Elevé</i>	2.5 (1.3 - 4.7)											
TNFR1 (ref=Faible)			1.0	<0.01								
<i>Moyen</i>			1.1 (0.6 - 1.8)									
<i>Elevé</i>			2.2 (1.3 - 3.7)									
BAFF BLYSS (/Et)					1.2 (1.1 - 1.4)	<0.01						
Score VACS (/Et)							1.1 (0.9 - 1.4)	0.32				
Score IRP (/Et)									1.0 (0.9 - 1.2)	0.41		
Ratio CD4+/CD8+ (/sd)											0.5 (0.3-0.8)	<0.01

Légende: HR: Hazard Ratio, Et : Ecart-type. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. *Tous les modèles sont ajustés sur l'âge, sexe, Stades CDC, nombre de comorbidités liées à l'âge à l'inclusion et le nombre de CD4+ à l'inclusion. Les deux scores CIADIS pondérés, le TNFR1 et le CD4+DR ont été utilisés en tant que variables catégorielles dans les modèles. Chacune de ces variables a été catégorisée par leur intervalle inter-quartile : Score faible (\leq Q1), score medium (Q1-Q3) et score élevé ($>$ Q3). Pour chacune des variables catégorielles dans ces analyses, la catégorie de référence est celle du « score faible ».

Tableau 4 (Annexe G) : Modèles mixtes à effets aléatoires multivariable de l'association entre les scores CIADIS cellulaire et soluble et l'évolution du DFGe pendant 3 ans de suivi dans la cohort ANRS CO3 Aquitaine.

Caractéristiques	Effet de la variable sur l'évolution du DFGe (mL/min/1.73 m ² /an)									
	[IC 95%]									
	Modèle A	p	Modèle B	p	Modèle C	p	Modèle D	p	Modèle E	p
Temps (/an)	-5.9 [-8.3 ; - 3.5]	<0.01	-5.6 [-8.0 ; - 3.3]	<0.01	-5.5 [-7.9 ; - 3.1]	<0.01	-5.8 [-8.3 ; - 3.4]	<0.01	-5.7 [-8.1 ; - 3.3]	<0.01
Score CIADIS cellulaire (/u)	0.1 [-0.1 ; 0.4]	0.08	0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.24	0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.25	0.19 [-0.03 ; 0.40]	0.10	0.1 [-0.1 ; 0.3]	0.22
Score CIADIS soluble (/u)	-0.1 [-0.3 ; 0.1]	0.95	-0.1 [-0.3 ; 0.1]	0.43	-0.1 [-0.4 ; 0.1]	0.29	-0.1 [-0.4 ; 0.1]	0.38	-0.1 [-0.3 ; 0.1]	0.42

Légende: DFGe. Débit de filtration glomérulaire estimé. U : unité, 95% CI, 95% Confidence Interval. Des modèles mixtes ont été utilisés pour évaluer l'association entre les scores CIADIS cellulaire et soluble pondérés, et l'évolution du DFGe ajustés sur l'âge, le sexe, l'utilisation du TDF et le diabète (modèle A), ou les dyslipidémies biologiques (modèle B), ou les maladies cardiovasculaires (modèle C), ou l'HTA (modèle D), ou les cancers (modèle D).

Tableau 5 (Annexe G) : Analyses univariables - Hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% estimés par les modèles de Cox à hasards proportionnels à entrées retardées pour l'association entre les scores CIADIS et le risque de décès pendant les 3 ans de suivi. (n=828).

	HR (IC 95%)	P
Score CIADIS cellulaire (ref=faible)	1.0	0.36
<i>Moyen</i>	1.1 (0.4-2.8)	
<i>Elevé</i>	0.5 (0.1-1.7)	
Score CIADIS soluble (ref=faible)	1.0	0.02
<i>Moyen</i>	4.2 (0.5 - 33.5)	
<i>Elevé</i>	11.0 (1.4 - 86.2)	
BAFF BLYSS (/1 Et)	1.6 (1.4 - 1.8)	<0.01
TNFR1 (/1 Et)	1.4 (1.2 - 1.6)	<0.01
IL6 (ref=faible)	1.0	0.05
<i>Moyen</i>	7.1 (0.9 - 55.9)	
<i>Elevé</i>	11.7 (1.5 - 92.1)	
CD4+ DR (/1 Et)	1.0 (0.7 - 1.4)	0.89
CD4+ CD57+28- (/1 Et)	0.7 (0.4 - 1.2)	0.19
CD4+ TN (/1 Et)	1.2 (0.8 - 1.7)	0.44
CD4+ TEMRA (/1 Et)	0.3 (0.1 - 1.2)	0.09
CD8+ DR (/1 Et)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.30
CD8+ CD57+28- (/1 Et)	0.9 (0.6 - 1.3)	0.55
CD8+ TN (/1 Et)	0.9 (0.8 - 1.0)	0.10
CD8+ TEMRA (/1 Et)	0.7 (0.5 - 1.1)	0.12
CD4+/CD8 ratio <1 (ref=>=1)	0.5 (0.2 - 1.4)	0.20
score VACS (/1 Et)	1.7 (1.2 - 2.3)	<0.01
score IRP (/1 Et)	0.8 (0.7 - 1.1)	0.14

Légende : HR: Hazard Ratio, p: p-value, Et : Ecart-type. IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%. TNFR1: Tumor necrosis factor receptor. Les deux scores CIADIS pondérés et l'IL-6 ont été utilisés en tant que variables catégorielles dans les modèles. Chacune de ces variables a été catégorisée par leur intervalle inter-quartile : Score faible (\leq Q1), score moyen (Q1-Q3) et score élevé ($>$ Q3). Pour chacune des variables catégorielles dans ces analyses, la catégorie de référence est « faible ».

Annexe H

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES LIEES A LA THESE

Article original publié dans des revues à comité de lecture

Ozanne A*, Duffau P*, Dauchy FA, Rigother C, Terrien C, Lazaro E, Cazanave C, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Blanco P, Wittkop L*, Pellegrin I*; CIADIS sub-study in the ANRS CO3 Aquitaine cohort study group (* contributed equally to this work).

Activation, senescence and inflammation markers in HIV patients: association with renal function. AIDS 2017 May 15;31(8):1119-1128.

Article original soumis dans une revue à comité de lecture

P. Duffau*, **A. Ozanne***, F. Bonnet, E. Lazaro, C. Cazanave, P. Blanco, E. Rivière, A. Desclaux, C. Hyernard, N. Gensous, I. Pellegrin*, L. Wittkop* (*equal contribution).

Multimorbidity, risk of age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV-suppressed adults. Soumis en novembre 2017.

Communications affichées dans des congrès internationaux avec comité de sélection

Ozanne A, Wittkop L, Duffau P, Cognet C, Lazaro E, Blanco P, Dauchy F-A, Cazanave C, Vandenhende M-A, Thiebaut R, Bonnet F, Pellegrin I for the CIADIS sub-study in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. Effect of lymphocyte activation and senescence (CIADIS score) on the development of non HIV-related comorbidities in

HIV infected patients. 20th International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases (IWHOD), Budapest, Hongrie, 7-9 avril 2016.

Ozanne A, Dauchy F-A, Rigother C, Terrien C, Duffau P, Lazaro E, Cazanave C, Lawson-Ayayi S, Wittkop L, Pellegrin I for the CIADIS sub-study in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. Activation and Senescence Markers in HIV Patients with Chronic Kidney Disease. 21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, Etats-Unis, 21-25 février 2016.

Financement et prix liés à la thèse

Young Investigator Award (bourse “Jeune chercheur”) pour assister à la Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Etats-Unis, 21-25 février 2016 et présenter la communication affichée « Activation and Senescence Markers in HIV Patients with Chronic Kidney Disease ».

RESUME

Activation immunitaire, immuno-sénescence et inflammation : Analyses statistiques des liens avec les comorbidités non liées au VIH lors de l'infection par le VIH

Les thérapeutiques antirétrovirales ont permis d'augmenter la survie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Cependant, de nombreuses comorbidités non liées au VIH émergent et sont une préoccupation majeure dans la prise en charge des patients. L'activation, l'inflammation et l'immuno-sénescence pourraient jouer un rôle majeur dans ce processus. De nombreux marqueurs existent pour mesurer ces dysfonctionnements et ils ont souvent été considérés sans prendre en compte leur possible interdépendance. Les objectifs de cette thèse étaient i) de proposer une combinaison de ces marqueurs, ii) d'évaluer l'association entre la combinaison de ces marqueurs et la présence des comorbidités, et iii) d'évaluer l'association entre la combinaison de ces marqueurs, et le risque de survenue des comorbidités et de la mortalité chez des PVVIH inclus dans la sous étude CIADIS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Nous avons identifié deux scores : le score CIADIS cellulaire et soluble. Le score cellulaire était plutôt associé à la multimorbidité et à la survenue d'une nouvelle comorbidité quelle qu'elle soit. Le profil des dysfonctionnements immunitaires sous-jacent était différent lorsque l'on s'intéressait aux comorbidités séparément. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que différents profils d'activation, d'inflammation et de sénescence sous-jacents pourraient être impliqués dans le développement de différentes comorbidités. Nos résultats montrent que des analyses intégrant de nouveaux biomarqueurs pourraient accroître la compréhension des comorbidités. Nous allons continuer de travailler sur l'identification des profils de dysfonctionnements immunitaires pour des comorbidités spécifiques.

MOTS-CLES

VIH, activation immunitaire, inflammation, immuno-sénescence, comorbidités non liées au VIH

ABSTRACT

Immune activation, -senescence and inflammation: Statistical analyses of the association with non-HIV related comorbidities in HIV infection

Antiretroviral therapies have improved the survival of HIV-infected people. However, many non-HIV-related comorbidities occur and represent a major concern in patient care. Activation, inflammation and immunosenescence could play a major role in this process. Many markers can measure those dysfunctions and they are often used without accounting for their possible interdependency. The objectives of this thesis were i) proposing a combination of those markers, ii) assessing the association between the combination of markers and the presence of comorbidities and iii) assessing the association between the combination of markers and the risk of occurrence of comorbidities and mortality in HIV-infected patients included in the sub-study CIADIS from cohort ANRS CO3 Aquitaine. We identified two scores: the cellular and the soluble CIADIS scores. The cellular score was mostly associated to multimorbidity and occurrence of any kind of new comorbidity. The profile of underlying immune dysfunctions was different when looking separately at the comorbidities. These results support the assumption that several underlying profiles of activation, inflammation and senescence could be involved in the development of different comorbidities. Our results show that integrating new biomarkers in analyses could improve the understanding of comorbidities. We will continue to work on the identification of profiles of immune dysfunctions for some specific comorbidity.

KEYWORDS

HIV, immune activation, immune senescence, inflammation, non-HIV-related comorbidities

Centre de Recherche INSERM U1219 Bordeaux Population Health

ISPED, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement

Université de Bordeaux, case 11, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, FRANCE