



HAL
open science

Infections sévères chez les personnes vivant avec le VIH sous l'ère des cART

Hugues Melliez

► **To cite this version:**

Hugues Melliez. Infections sévères chez les personnes vivant avec le VIH sous l'ère des cART. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2020. Français. NNT: 2020SORUS220 . tel-03413138v2

HAL Id: tel-03413138

<https://theses.hal.science/tel-03413138v2>

Submitted on 3 Nov 2021

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.



**THESE DE DOCTORAT DE
SORBONNE UNIVERSITE**

Spécialité

Epidémiologie clinique

Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique à Paris : Epidémiologie et Sciences de
l'information Biomédicale

Présentée par

Hugues Melliez

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de SORBONNE UNIVERSITE

Sujet de la thèse :

Infections sévères chez les personnes vivant avec le VIH sous l'ère des cART

soutenue le 30 novembre 2020

devant le jury composé de :

Pr Fabrice Bonnet
Pr Tristan Ferry
Pr Jacques Cadranel
Pr Eric Senneville
Mme Dominique Costagliola
Mme Murielle Mary-Krause

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directrice de thèse
Co-directrice de thèse

A ma famille,

REMERCIEMENTS

Je remercie Madame Murielle Mary-Krause d'avoir accepté de co-diriger ma thèse. Vos commentaires pertinents et vos suggestions m'ont accompagné tout au long de mon parcours. J'ai beaucoup appris de nos échanges.

Je tiens à remercier Madame Dominique Costagliola pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ce travail de recherche. Vous m'avez permis d'enrichir ma formation et mes connaissances en épidémiologie. Vous avez su utiliser un langage simple et accessible. Votre suivi et votre aide ont favorisé l'avancement et l'aboutissement de mes travaux.

Je suis très heureux et honoré d'avoir été encadré par deux personnalités exceptionnelles, d'excellentes encadrantes et de bons conseils.

Je remercie Patrizia Carrieri pour le partage de ses connaissances et les nombreux échanges qui ont permis de valoriser ce travail de thèse.

Je remercie Pierre Tattevin pour son expertise et ses conseils avisés.

Je remercie tous les membres du groupe de réflexion sur le risque de LEMP et du groupe de réflexion sur le risque d'infection bactérienne sévère chez les personnes vivant avec le VIH pour leur coopération, leur contribution scientifique et leur soutien.

Je suis reconnaissant à Monsieur Fabrice Bonnet et Monsieur Tristan Ferry d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Vous me faites l'honneur d'évaluer mon travail.

Je remercie Monsieur Jacques Cadranel d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse. J'en suis honoré.

Je remercie Monsieur Eric Senneville d'avoir rendu possible cette aventure. Merci de m'avoir tant appris au cours de mon activité clinique. Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Je remercie,

Tous les membres de l'équipe INSERM.

Béatrice, Sandra, Serge et Alain pour avoir toujours réglé rapidement tous les problèmes administratifs et informatiques.

Marguerite, pour sa rigueur, sa disponibilité, sa franchise, ses conseils et le partage de son expérience. Ton aide a été cruciale.

Laurence, pour m'avoir aidé à adopter et dompter la base FHDH, Hélène et Jonathan pour tous leurs conseils en statistiques.

Merci à mes collègues doctorants Fabienne et Laure-Amélie pour leurs échanges constructifs.

Merci à l'association Stop Sida et à son président, François Gouyer, pour l'aide logistique apportée conjointement à celle de l'INSERM.

Table des matières

1	RESUME.....	8
2	ABSTRACT.....	9
3	PRODUCTION SCIENTIFIQUE.....	10
4	GLOSSAIRE.....	11
5	INTRODUCTION.....	13
6	ETAT DE L'ART : INFECTIONS SEVERES CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH.....	16
6.1	Infections bactériennes sévères hors infections à mycobactéries.....	16
6.1.1	Epidémiologie des infections bactériennes sévères chez les PVVIH.....	16
6.1.2	Risque d'infection bactérienne sévère selon la consommation d'alcool.....	17
6.1.2.1	Consommation élevée d'alcool en population générale.....	17
6.1.2.2	Consommation élevée d'alcool chez les PVVIH.....	18
6.1.2.3	Consommation élevée d'alcool et infections bactériennes.....	18
6.1.3	Risque d'infection bactérienne sévère en cas de comorbidité altérant la fonction neutrophile.....	19
6.1.3.1	Comorbidités altérant la fonction neutrophile en population générale.....	19
6.1.3.2	Comorbidités altérant la fonction neutrophile chez les PVVIH.....	19
6.1.3.3	Comorbidités altérant la fonction neutrophile et infections bactériennes.....	19
6.2	Infections opportunistes (IO).....	21
6.2.1	IO virales.....	21
6.2.1.1	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).....	21
6.2.1.1.1	LEMP hors infection par le VIH.....	21
6.2.1.1.2	Chez les PVVIH.....	22
6.2.1.1.3	Risque de LEMP lors de la restauration immune.....	22
6.2.1.1.4	Risque de LEMP selon l'origine géographique. Hypothèses.....	23
6.2.1.2	Infections à cytomégalovirus.....	26
6.2.1.2.1	Infections à cytomégalovirus hors infection par le VIH.....	26
6.2.1.2.2	Chez les PVVIH.....	27
6.2.2	IO bactériennes.....	27
6.2.2.1	Infections à mycobactéries.....	27
6.2.2.1.1	Tuberculose.....	27
6.2.2.1.1.1	Tuberculose hors infection par le VIH.....	27
6.2.2.1.1.2	Chez les PVVIH.....	28
6.2.2.1.2	Infection à mycobactéries non tuberculeuses.....	29

6.2.2.1.2.1	Infection à mycobactéries non tuberculeuses hors infection par le VIH.....	29
6.2.2.1.2.2	Chez les PVVIH	30
6.2.3	IO fongiques et parasitaires	30
6.2.3.1	Pneumocystose.....	30
6.2.3.1.1	Pneumocystose hors infection par le VIH	30
6.2.3.1.2	Chez les PVVIH	31
6.2.3.2	Cryptococcose	32
6.2.3.2.1	Cryptococcose hors infection par le VIH	32
6.2.3.2.2	Chez les PVVIH	33
6.2.3.3	Toxoplasmose	33
6.2.3.3.1	Toxoplasmose hors infection par le VIH	33
6.2.3.3.2	Chez les PVVIH	34
7	MATERIEL ET METHODES	35
7.1	La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (French Hospital Database on HIV, ANRS CO4-FHDH)	35
7.1.1	Cohorte ANRS CO4-FHDH (FHDH).....	35
7.1.2	Les objectifs de la cohorte ANRS CO4-FHDH	36
7.1.3	Données recueillies dans la cohorte ANRS CO4-FHDH.....	36
7.2	Méthodologie du travail de thèse	37
7.2.1	LEMP.....	37
7.2.1.1	Définition	37
7.2.1.2	Validité du diagnostic	37
7.2.1.3	Sélection de la population d'étude dans la base ANRS CO4-FHDH	38
7.2.1.4	Choix du modèle utilisé	38
7.2.1.5	Analyse principale.....	39
7.2.1.5.1	Variable d'intérêt.....	39
7.2.1.5.2	Variabiles d'ajustement	39
7.2.1.5.3	Analyses de sensibilité	40
7.2.1.6	Analyse complémentaire	40
7.2.2	Infections bactériennes sévères	41
7.2.2.1	Définition	41
7.2.2.2	Validité du diagnostic	41
7.2.2.3	Sélection de la population d'étude dans la FHDH	43
7.2.2.4	Choix du modèle utilisé	43

7.2.2.5	Analyse principale.....	43
7.2.2.5.1	Variables d'intérêt	43
7.2.2.5.2	Variables d'ajustement.....	44
7.2.2.5.3	Analyses de sensibilité.....	45
7.2.2.6	Analyse complémentaire	45
8	RESULTATS	46
8.1	Résultats sur le risque de LEMP chez les personnes infectées par le VIH dans la cohorte ANRS CO4-FHDH.....	46
8.2	Résultats sur le risque d'infection bactérienne sévère chez les personnes infectées par le VIH dans la cohorte ANRS CO4-FHDH.....	56
9	DISCUSSION GENERALE	70
9.1	Aspects méthodologiques	71
9.2	Aspects cliniques	73
9.3	Enjeux futurs de la recherche sur les infections sévères chez les PVVIH	81
10	BIBLIOGRAPHIE.....	83

1 RESUME

Les combinaisons de traitements antirétroviraux (cART) ont permis une diminution de l'incidence du SIDA et de la mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Les infections sévères restent cependant la principale cause d'hospitalisation des PVVIH, aussi bien dans les pays à faibles ressources que dans les pays à ressources élevées. Les objectifs de ce travail de thèse ont été d'estimer leurs incidences et leurs déterminants dans la période post-cART. Les données issues de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4-FHDH) ont été utilisées pour étudier la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au risque de mortalité le plus élevé parmi les infections opportunistes, et les infections bactériennes sévères dont l'incidence reste plus élevée qu'en population générale. Au sein de la base ANRS CO4-FHDH, l'incidence de la LEMP a diminué de 1,15 (IC 95%, 0,98-1,31) à 0,49 (IC 95%, 0,37- 0,61) pour 1 000 Personne-Années (PA) entre 1997 et 2011. La plupart des LEMP sont survenues chez des individus ayant un taux bas de CD4 et une charge virale non contrôlée. Après prise en compte des différents facteurs de confusion, l'origine africaine n'avait pas d'effet protecteur, alors que les individus usagers de drogues par voie intraveineuse étaient exposés à un risque accru, possiblement par acquisition du *JC virus* (*JCV*) par voie intraveineuse. L'initiation de la cART était associée à un surrisque de LEMP dans les 6 premiers mois, probablement en révélant des lésions préexistantes par le biais de la restauration immune. Concernant les infections bactériennes, leur incidence a diminué de 13,2 pour 1 000 PA (IC 95%, 12,3-14,1) à 7,1 pour 1 000 PA (IC 95%, 6,3-7,8) entre 2005 et 2015. Après prise en compte des différents facteurs de confusion dont la cirrhose, une consommation quotidienne d'alcool de 40 à 80 g était associée à un risque d'infection bactérienne sévère accru de 30% (IC 95%, 10-70%), et une consommation supérieure à 80 g de 60% (IC 95%, 20-110%), en comparaison avec une consommation modérée inférieure à 40 g par jour. Ce surrisque pourrait s'expliquer par l'effet immunosuppresseur de l'alcool. Le risque d'infection bactérienne sévère était augmenté de 20% (IC 95%, 0-40%) en présence d'une comorbidité altérant la fonction neutrophile parmi diabète, maladie rénale chronique et cirrhose, et de 130% (IC 95%, 60-240%) en présence d'au moins deux de ces comorbidités. Les cancers ne classant pas SIDA étaient associés à une augmentation du risque de 100% (IC 95%, 60-140%), ce risque était augmenté de 40% (IC 95%, 20-170%) en cas de cancer lié au SIDA. Au-delà du risque d'infection bactérienne sévère, le poids croissant de cette multimorbidité dans une population qui vieillit pourrait impacter l'espérance de vie des PVVIH dans le futur.

2 ABSTRACT

Combined antiretroviral treatments (cART) have reduced the incidence of AIDS and mortality among people living with HIV (PWH); however, severe infections remain the main cause of hospitalization of PWH in both low- and high-income countries. The objectives of this thesis work were to estimate the incidence and determinants of these severe infections among PWH during the post-cART period. Data from the French Hospital Database on HIV infection (ANRS CO4-FHDH) were used to study progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) which is associated with the highest mortality risk among opportunistic infections, and severe bacterial infections whose incidence remains higher than that of the general population. In the ANRS CO4-FHDH database, the incidence of PML decreased from 1.15 per 1,000 person-years (PY) (95% CI 0.98-1.31) to 0.49 per 1,000 PY (95% CI 0.37- 0.61) between 1997 and 2011. Most PML occurred in individuals with low CD4 counts and uncontrolled viral load. After adjusting for various confounding factors, sub-Saharan African origin had no protective effect, and injection drug users were at an increased risk of PML, possibly due to intravenous acquisition of the *JC virus* (*JCV*). cART initiation was associated with an excess of PML in the first 6 months, which may be due to pre-existing lesions revealed by immune restoration. The incidence of severe bacterial infections decreased from 13.2 per 1,000 PY (95% CI 12.3-14.1) to 7.1 per 1,000 PY (95% CI 6.3-7.8) between 2005 and 2015. After taking into account the various confounding factors, including cirrhosis, daily alcohol consumption of 40-80 g was associated with a 30% increased risk of severe bacterial infection (95% CI 10-70%), and daily alcohol consumption above 80 g being associated with a 60% (95% CI 20-110%) increased risk of severe bacterial infection, compared to moderate consumption of less than 40 g per day. This excess risk could be explained by the immunosuppressive effect of alcohol. The risk of severe bacterial infection increased by 20% (95% CI, 0-40%) with the presence of co-morbidities affecting neutrophil function among diabetes, chronic kidney disease and cirrhosis, and by 130% (95% CI, 60-240%) within the presence of at least two of these co-morbidities. Non-AIDS-defining malignancies were associated with a 100% (95% CI, 60-140%) increased risk of severe bacterial infection, while AIDS-related malignancies were associated with a 40% (95% CI, 20-170%) increased risk of severe bacterial infection. Beyond the risk of severe bacterial infection, the increasing burden of multimorbidity in an aging population could impact the life expectancy of PWH in the future.

3 PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Articles originaux publiés

Melliez H, Mary-Krause M, Bocket L, Guiguet M, Abgrall S, De Truchis P, Katlama C, Martin-Blondel G, Henn A, Revest M, Robineau O, Khuong-Josses M-A, Canestri A, De Castro N, Joly V, Mokhtari S, Risso K, Gasnault J and Costagliola D. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Combined Antiretroviral Therapy Era in the French Hospital Database on HIV (ANRS-C04). *Clin Infect Dis.* 2018; 67:275-282.

Melliez H, Mary-Krause M, Guiguet M, Carrieri P, Abgrall S, Enel P, Gallien S, Duval X, Duvivier C, Pavie J, Siguier M, Freire-Maresca A, Tattevin P, Costagliola D. Risk of severe bacterial infection in people living with HIV infection in the cART era. *J Infect Dis.* 2020; 222:765-776.

Communication orale

Melliez H, Mary-Krause M, Guiguet M, Carrieri P, Abgrall S, Enel P, Gallien S, Duval X, Duvivier C, Pavie J, Siguier M, Freire-Maresca A, Tattevin P, Costagliola D. Risk of Severe Bacterial Infection in the Combined Antiretroviral Therapy Era in the French Hospital Database on HIV (ANRS-CO4). 23rd International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases. Athens, Greece. Mars 2019.

Poster

Melliez H, Mary-Krause M, Guiguet M, Carrieri P, Abgrall S, Enel P, Gallien S, Duval X, Tattevin P, Costagliola D. Risque d'infection bactérienne sévère chez les PVVIH à l'ère des cART. Journées Nationales d'Infectiologie. Septembre 2020.

4 GLOSSAIRE

ART-CC (Antiretroviral Cohort Collaboration) : ensemble de cohortes Européennes et Américaines permettant d'étudier la morbidité SIDA et la mortalité des personnes infectées par le VIH-1, naïves de cART à l'inclusion.

cART : combinaisons antirétrovirales

ARV : Traitement antirétroviral

AUDIT : Alcohol Use Disorders Test

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CASCADE (Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe) : ensemble de cohortes Européennes de patients diagnostiqués au moment de la séroconversion

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMV : Cytomégalovirus

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe) : ensemble de cohortes Européennes de patients infectés par le VIH permettant de réaliser de grandes études longitudinales

CV : Charge virale

DOM : Département d'Outre-Mer

EUROCOORD (European Network of HIV/AIDS Cohort Studies) : réseau d'excellence mis en place par plusieurs des plus grandes cohortes et collaborations VIH en Europe

FHDH (French Hospital Database on HIV) : Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH

GEC : Groupe d'Epidémiologie Clinique

HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

IC : Intervalle de Confiance

INI : Intégrase inhibitors, inhibiteurs d'intégrase

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IO : infection opportuniste

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRIS : Syndrome inflammatoire de restauration immune

JCV : virus JC

LEMP : Leuco-encéphalopathie multifocale progressive

NRTI : Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

NNRTI : Non-Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

MAC : *Mycobacterium avium complex*

PA : Personne-Années

PAC : Pneumonie aiguë communautaire

PI/b : Boosted protease inhibitor, inhibiteur de protéase / boosté

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

SEP : sclérose en plaques

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

SNC : Système Nerveux Central

TEMPRANO (A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa) : essai contrôlé randomisé mené en Côte d'Ivoire pour définir plus clairement le moment optimal pour les personnes infectées par le VIH pour commencer un traitement antirétroviral

UDIV : Usagers de drogues par voie intraveineuse

UMR_S : Unité Mixte de Recherche

VESPA : Enquête sur les personnes atteintes de la maladie VIH chronique

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

5 INTRODUCTION

La survenue d'événements inhabituels, tels que le sarcome de Kaposi ou la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (pneumocystose), chez des hommes jeunes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), sans antécédent médical, a marqué l'arrivée du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) au début des années 1980 (Gottlieb et al., 1981 ; Hymes et al., 1981). Une définition de ce nouveau syndrome a été élaborée en 1985, puis révisée en 1987 et 1993 (Centers for Disease Control, 1987 ; Centers for Disease Control, 1992). Cette définition repose sur la survenue d'un événement appartenant à une liste de pathologies opportunistes classant SIDA. Avant l'avènement des combinaisons antirétrovirales (cART), les patients chez qui le diagnostic de SIDA était porté avaient une survie médiane de 12 à 18 mois (Lundgren et al., 1994). La morbidité et la mortalité liées à ces événements ont considérablement diminué depuis l'avènement des cART à la fin des années 90 (Mocroft et al., 2003). En France, la mortalité de cause SIDA représentait 8% des décès chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en 2017, selon les données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, vs. 25% en 2010, 36% en 2005 et 47% en 2000 (Morlat et al., 2014). On peut cependant noter que 29% des PVVIH nouvellement diagnostiquées en 2018 en France, hors primo-infection, ont été pris en charge à un stade avancé de la maladie, i.e. $CD4 < 200 / mm^3$ et/ou un stade SIDA (Cazein et al., 2020). Les événements classant SIDA n'ont pas les mêmes conséquences en termes de morbidité et de mortalité. Plusieurs études conduites dans la première décennie post-cART ont évalué la mortalité associée à chaque type d'événements définissant le SIDA (Grabar et al., 2008 ; Mocroft et al., 2009). Le risque de mortalité le plus élevé était associé au lymphome non hodgkinien et à la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

La LEMP est associée à de lourdes séquelles neurologiques (Gasnault et al., 2011 ; Khanna et al., 2009 ; Tassie et al., 1999). Il s'agit d'une maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC) causée par le virus *JC* (*JCV*) (Ferenczy et al., 2012). Aucun traitement spécifique n'est disponible et la prise en charge repose sur l'introduction ou l'optimisation d'une cART, même si son introduction peut aggraver transitoirement la symptomatologie dans le cadre d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS-forme paradoxale). La LEMP peut également se révéler après l'instauration de la cART (IRIS-forme démasquée) (Sainz-de-la-Maza et al., 2016). La réactivation du *JCV* et la LEMP sont possibles en cas d'immunosuppression. Cependant, malgré ces situations d'immunodépression et un portage du *JCV* de 30 à 70% (Alroughani et al., 2016 ; Antonsson et al., 2010 ; Bozic et al., 2011 ; Bozic et al., 2014 ; Correia et al., 2017 ; Dominguez-Mozo et al., 2013 ; Egli et al., 2009 ; Grabowski

et al., 2009 ; Kean et al., 2009 ; Knowles et al., 2003 ; Mubanga et al., 2019 ; Outteryck et al., 2012 ; Ribeiro et al., 2010 ; Sroller et al., 2014 ; Stolt et al., 2003 ; Viscidi et al., 2011), seulement un nombre restreint d'individus vont développer la maladie. C'est l'une des raisons pour laquelle des facteurs génétiques sont discutés dans la littérature (Hatchwell, 2015 ; Sundqvist et al., 2014). La LEMP n'a été que rarement décrite en Afrique subsaharienne, ce qui pourrait laisser penser que le risque est moindre chez les individus originaires de cette région. Les objectifs de la première partie de ma thèse ont été les suivants :

- Estimer l'incidence de la LEMP chez les PVVIH suivies au sein de la cohorte ANRS CO4-FHDH (French Hospital Database on HIV) dans la période cART
- Analyser les facteurs de risque de LEMP, en particulier le risque selon :
 - L'origine géographique
 - L'introduction récente d'une cART (IRIS-forme démasquée)

Contrairement aux événements SIDA, la diminution du nombre d'infections bactériennes sévères ne classant pas SIDA a été moins prononcée (Benard et al., 2010 ; Crothers et al., 2011). Ces infections sont aujourd'hui la principale cause d'hospitalisation des PVVIH, aussi bien dans les pays à faibles ressources que dans les pays à ressources élevées (Hessamfar et al., 2014 ; O'Connor et al., 2017). Elles représentent 15% des hospitalisations des PVVIH suivies au sein de la cohorte CO3 Aquitaine de l'ANRS (Hessamfar et al., 2014). La pneumonie aiguë communautaire (PAC) en est la première cause. Le nombre d'hospitalisations pour PAC a diminué depuis le début de l'ère des cART, mais le risque demeure 6 à 8 fois plus élevé chez les PVVIH qu'en population générale (Kohli et al., 2006 ; Sogaard et al., 2008). L'introduction précoce d'une cART diminue le risque d'infection bactérienne sévère (O'Connor et al., 2017), alors que certains facteurs l'augmentent comme l'abus de substances illicites, le tabagisme, le stade SIDA et des CD4 bas (Benard et al., 2010 ; Sogaard et al., 2013).

D'autres facteurs pourraient agir en synergie avec le VIH. Une consommation élevée d'alcool semble augmenter le risque de PAC chez les personnes infectées et non infectées par le VIH (de Roux et al., 2006 ; Grau et al., 2005). En dehors des PAC, les données de l'impact d'une consommation élevée d'alcool sur la survenue d'infections bactériennes sévères sont limitées.

Certaines comorbidités altèrent la fonction neutrophile, comme le diabète, la maladie rénale chronique, la cirrhose et les cancers (Haag-Weber and Horl, 1996 ; Marhoffer et al., 1992 ; Sargenti et al., 2016). En population générale, le diabète augmente le risque d'infection urinaire et d'ostéite par mal perforant plantaire (Fu et al., 2014 ; Lipsky et al., 2012). On considère que

l'augmentation du risque d'infection bactérienne sévère est probable en cas de maladie rénale chronique et de cirrhose. Cependant le niveau de preuve est faible, alors que le risque d'infections bactériennes sévères est bien établi au cours des cancers, potentialisé par les traitements associés à ces pathologies (Gonzalez-Barca et al., 2001). Une consommation élevée d'alcool et ces comorbidités altérant la fonction neutrophile pourraient agir en synergie avec le VIH pour augmenter le risque d'infection bactérienne sévère.

Dans cette seconde partie de ma thèse, les objectifs ont été les suivants :

- Estimer l'incidence des infections bactériennes sévères, hors infections à mycobactéries, chez les PVVIH suivis au sein de la cohorte ANRS CO4-FHDH dans la deuxième décennie post-cART
- Analyser leurs facteurs de risque potentiels, particulièrement :
 - Une consommation élevée d'alcool
 - Les comorbidités altérant la fonction neutrophile

6 ETAT DE L'ART : INFECTIONS SEVERES CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

6.1 Infections bactériennes sévères hors infections à mycobactéries

6.1.1 Epidémiologie des infections bactériennes sévères chez les PVVIH

La morbidité liée aux infections bactériennes sévères ne classant pas SIDA a longtemps été sous-estimée. L'essai START, incluant 4 695 individus, avait pour objectif d'estimer le bénéfice de l'introduction d'une cART avant que les CD4 ne chutent en dessous de 500 / mm³ (Lundgren et al., 2015). Les événements d'intérêt étaient les suivants : tout événement SIDA, maladie cardio-vasculaire, insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse ou une transplantation, cirrhose décompensée, cancer ne classant pas SIDA et décès non rattachés à un événement SIDA. Dans cette étude, les infections bactériennes conduisant à une hospitalisation ont été déclarées événement indésirable grave. Ces infections se sont avérées être plus fréquentes que l'ensemble des événements d'intérêt eux-mêmes. Cela illustre la méconnaissance de la morbidité liée à ces infections par une partie de la communauté scientifique.

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) présente une fréquence accrue chez les PVVIH (Benard et al., 2010 ; Crothers et al., 2011 ; Yin et al., 2012). L'agent le plus souvent incriminé est *Streptococcus pneumoniae* (Saag et al., 2004). *H. influenzae* (souches non typables) est le deuxième agent en cause tandis que les pneumopathies atypiques sont plus rares (Saag et al., 2004). Chez les PVVIH à CD4 bas, parfois dans un contexte de neutropénie induite par le VIH, *Pseudomonas aeruginosa* était parfois à l'origine d'infections respiratoires hautes ou basses récidivantes (Manfredi et al., 2000). Ces infections sont cependant devenues rares. L'âge supérieur à 65 ans, le stade SIDA, le tabagisme, l'usage de drogues par voie intraveineuse et des CD4 bas sont des facteurs de risque bien décrits de PAC (Benard et al., 2010 ; Sogaard et al., 2013).

Les colites bactériennes restent plus fréquentes qu'en population générale, même si les cART en ont diminué l'incidence (Hung et al., 2007). Ces infections ont la particularité d'être plus souvent sévères et disséminées chez les PVVIH (Crump et al., 2015 ; Feasey et al., 2012). Comme en population générale, les principaux pathogènes incriminés sont *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* et *Clostridium difficile* (Hung et al., 2007). Ce surrisque est plus franc pour les salmonelloses non typhiques que pour les salmonelloses typhiques (Feasey et al., 2012). Chez les PVVIH, les infections à *Campylobacter* sont souvent associées à une diarrhée

prolongée, parfois compliquée de bactériémie avec localisations extra-digestives (Evans and Riley, 1992). La *shigellose* se traduit typiquement par un tableau de dysenterie bacillaire associant fièvre, douleurs abdominales et diarrhée glairo-sanglante. Des épidémies par transmission sexuelle ont été rapportées parmi les HSH (Aragon et al., 2007). Les colites à *Clostridium difficile* surviennent en général au cours ou au décours d'une antibiothérapie. Le risque est augmenté en cas d'immunodépression prononcée (Revolinski and Munoz-Price, 2019). La fréquence accrue des colites bactériennes chez les PVVIH est probablement en partie due à l'impact particulier du VIH sur le tissu muqueux MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue) qui constitue le plus large réservoir de lymphocytes T CD4+ exprimant CCR5, le principal co-récepteur du VIH (Brenchley et al., 2004 ; Ladinsky et al., 2014).

L'incidence des autres infections bactériennes sévères a été peu explorée chez les PVVIH. Les données existantes sont insuffisantes pour dire si le VIH augmente le risque de ces infections (Park et al., 2002).

6.1.2 Risque d'infection bactérienne sévère selon la consommation d'alcool

6.1.2.1 Consommation élevée d'alcool en population générale

L'alcool fait partie des substances psychoactives les plus nocives en termes de dommages physiques, sociaux, et de dépendance (Nutt et al., 2007). La consommation élevée d'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable en France après le tabagisme (Guerin et al., 2013). Les décès liés à l'alcool sont liés à la survenue de cancers (voies aérodigestives supérieures, foie, colon-rectum et sein), de cirrhoses et d'accidents de la route. Cette consommation excessive peut débuter dès l'adolescence, période pendant laquelle elle a des effets neurotoxiques prononcés sur le cerveau, notamment en cas d'intoxication massive ou binge drinking (Guerin et al., 2013).

Une consommation élevée d'alcool est définie par une consommation moyenne au-delà d'un certain seuil. Le seuil le plus couramment utilisé est de 20 grammes par jour chez la femme et de 30 grammes par jour chez l'homme, ou encore de 14 verres par semaine chez la femme et de 21 verres par semaine chez l'homme (Tron et al., 2019).

L'alcool affecte aussi bien l'immunité innée, inhibant la fonction des cellules qui ingèrent et détruisent les bactéries pathogènes (cellules phagocytaires, i.e. monocytes, macrophages, cellules dendritiques et polynucléaires neutrophiles), que l'immunité adaptative (i.e. reconnaissance antigénique, inhibition des lymphocytes B et T), ce qui peut entraîner une diminution des défenses de l'hôte (Brown et al., 2006 ; Thiele et al., 2002).

6.1.2.2 *Consommation élevée d'alcool chez les PVVIH*

L'excès d'alcool modifie les comportements sexuels et augmente le risque d'acquisition du VIH (Scott-Sheldon et al., 2016). L'alcool est associé à une diminution du taux de CD4 sans cART, ainsi qu'à un frein à la remontée des CD4 sous cART (Baum et al., 2010 ; Samet et al., 2007). A l'inverse, le sevrage en alcool est associé à une remontée des CD4 (Pol et al., 1996). L'abus d'alcool est associé à un défaut d'adhérence aux cART et à des échecs virologiques plus fréquents (Robbins et al., 2010). Une consommation élevée d'alcool diminue la survie des PVVIH (Braithwaite et al., 2007). Dans l'étude ANRS EN20 Mortalité 2010, analysant la cause des 728 décès survenus parmi 82 000 PVVIH en France, une consommation élevée d'alcool a été observée chez 25% des patients décédés et chez 41% des patients décédés d'insuffisance hépatocellulaire (Morlat et al., 2014). La consommation élevée d'alcool a été étudiée au sein de la ART-CC (Antiretroviral Cohort Collaboration), qui regroupe plusieurs cohortes européennes et nord-américaines, et qui s'intéresse au pronostic des sujets naïfs après initiation de la cART (May et al., 2014). La consommation d'alcool était disponible pour 9 363 patients, majoritairement de sexe masculin et d'âge médian 37 ans. Une consommation élevée d'alcool, ici définie par 28 verres ou plus par semaine chez l'homme et 21 verres ou plus par semaine chez la femme, a été associée au risque de décès de cause non SIDA avec un risque relatif ajusté (RRa) de 1,81 (Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 1,15-2,85).

6.1.2.3 *Consommation élevée d'alcool et infections bactériennes*

Une consommation élevée d'alcool a été associée au risque de PAC (de Roux et al., 2006 ; Fernandez-Sola et al., 1995), même si certaines études ont conclu à l'absence d'association (Almirall et al., 2008 ; Baik et al., 2000). En dehors de la prise en charge en réanimation, les pneumonies sont rarement documentées. Cela explique pourquoi l'étude des infections à pneumocoque porte essentiellement sur les infections invasives où l'on dispose d'une documentation, i.e. bactériémies, souvent associées à une pneumonie ou une méningite. Une consommation élevée d'alcool a été associée au risque d'infection invasive à pneumocoque, odds ratio ajusté (ORa) de 5,3 (IC 95%, 2,1-13,4) (Grau et al., 2005). L'incidence des infections invasives à pneumocoque chez l'adulte sans comorbidité a été estimée à 8,8 pour 100 000 patient-années (PA) vs. 100,4 chez les personnes ayant une consommation élevée d'alcool (May et al., 2007).

Chez les PVVIH, comme en population générale, l'incidence des autres infections bactériennes sévères chez les individus ayant une consommation élevée d'alcool a été peu explorée. Cette

consommation pourrait agir en synergie avec le VIH et augmenter le risque d'infection bactérienne sévère.

6.1.3 Risque d'infection bactérienne sévère en cas de comorbidité altérant la fonction neutrophile

6.1.3.1 Comorbidités altérant la fonction neutrophile en population générale

Les principales pathologies altérant la fonction neutrophile sont le diabète, la maladie rénale chronique, la cirrhose et les cancers (Haag-Weber and Horl, 1996 ; Marhoffer et al., 1992 ; Sargenti et al., 2016).

6.1.3.2 Comorbidités altérant la fonction neutrophile chez les PVVIH

La prévalence de ces comorbidités est élevée chez les PVVIH. Après ajustement sur l'âge, il apparaît que les PVVIH sont plus souvent traitées pour un diabète que la population non infectée par le VIH (OR = 1,18 ; IC 95%, 1,22-1,41) (Mayer et al., 2018). Les PVVIH ont une prévalence de maladie rénale chronique supérieure à celle de la population générale, i.e. prévalence ajustée sur l'âge 6,3% vs. 1,2%, RRa = 5,1 (IC 95%, 5,1-5,2) chez l'homme, et 9,8% vs. 1,0%, RRa = 10,2 (IC 95%, 10,2-10,2) chez la femme (Hogg et al., 2017). C'est le cas également pour les maladies hépatiques chroniques, 13,2% vs. 1,8%, RRa = 5,1 (IC 95%, 13,2-1,8) chez l'homme, et 14,5% vs. 1,5%, RRa = 9,8 (IC 95%, 9,8-9,9) chez la femme (Hogg et al., 2017).

Dans un précédent travail conduit au sein de la cohorte ANRS CO4-FHDH sur la période 1997-2009, quelle que soit la période calendaire et le cancer considéré, le risque de cancer chez les PVVIH était plus élevé que celui en population générale. C'était le cas pour les cancers classant SIDA (Hleyhel et al., 2013), comme les cancers ne classant pas SIDA (Hleyhel et al., 2014).

6.1.3.3 Comorbidités altérant la fonction neutrophile et infections bactériennes

Ces comorbidités altèrent la fonction neutrophile (Haag-Weber and Horl, 1996 ; Marhoffer et al., 1992 ; Sargenti et al., 2016). Même si d'autres mécanismes, tel que la neuropathie, interviennent dans le risque d'infection urinaire et d'ostéite par mal perforant plantaire chez la personne diabétique (Almirall et al., 2017 ; Shah and Hux, 2003), la dysfonction neutrophile joue probablement un rôle important. On suppose une association entre infection bactérienne sévère et maladie rénale chronique. Ce risque est clairement établi pour les infections de fistule ou du cathéter de dialyse (McDonald et al., 2014). Même si la survenue d'une infection bactérienne sévère est associée à un risque de décompensation de cirrhose et à une mortalité élevée, il n'existe pas de données solides permettant d'affirmer que l'incidence des infections

bactériennes sévères est plus élevée chez les patients cirrhotiques à l'exception des infections spontanées du liquide d'ascite (Bruns et al., 2014). En revanche, l'association causale entre cancers, en particulier en cas de chimiothérapie, et risque d'infection bactérienne sévère est, quant à elle, bien établie (Gonzalez-Barca et al., 2001).

Dans l'étude de cohorte EuroSIDA, 275 infections bactériennes sévères, dont 192 cas de PAC (70%), ont été décrites chez les PVVIH. Le diabète a été associé à un risque d'infection bactérienne sévère, avec un RRA de 1,4 (IC 95%, 0,9-2,2) (Sogaard et al., 2013). Le RRA a été de 5,1 (IC 95%, 2,1-12,1) chez les individus ayant une clairance de la créatinine ≤ 60 mL / min / 1,73 m², et de 2,7 (IC 95%, 1,6-4,6) pour ceux ayant une clairance entre 60 et 90 mL / min / 1,73 m², en comparaison avec les individus ayant une clairance > 90 mL / min / 1,73 m² (Sogaard et al., 2013). Dans une étude émanant de la cohorte Aquitaine, 658 infections bactériennes sévères ont été décrites, dont 286 PAC (43%) (Collin et al., 2016). L'estimation du risque associé au diabète était proche de celui mis en évidence dans l'étude précédente, i.e. RRA de 1,6 (IC 95%, 0,9-1,9). En revanche, le RRA était de 1,1 (IC 95%, 0,9-1,4) en cas de maladie rénale chronique définie ici par une clairance < 90 mL / min / 1,73 m². Dans cette même étude, le risque associé aux cancers a été estimé par un RRA de 1,4 (IC 95%, 1,0-2,6).

La fonction neutrophile joue un rôle majeur dans le contrôle des infections bactériennes, par le processus de phagocytose, le recrutement et l'activation d'autres cellules du système immunitaire (Bennouna et al., 2003 ; Nauseef, 2007). Les pathologies altérant la fonction neutrophile pourraient agir en synergie avec le VIH et augmenter le risque d'infection bactérienne sévère.

6.2 Infections opportunistes (IO)

En 2017, en France, dans la cohorte ANRS CO4-FHDH, l'incidence de la pneumocystose était de 1,7 / 1 000 personne-années (PA), celle de la tuberculose de 1,3 / 1 000 PA, les autres IO ayant une incidence $\leq 1 / 1 000$ PA (source FHDH). La LEMP est l'IO associée à la mortalité la plus élevée (Grabar et al., 2008 ; Mocroft et al., 2009) et aux séquelles les plus lourdes. Le nombre d'IO survenant dans d'autres situations d'immunodépression tend à augmenter en raison de l'utilisation étendue des biothérapies (Baddley et al., 2018 ; Redelman-Sidi et al., 2018). Ces IO survenant en dehors d'une immunodépression liée au VIH peuvent se présenter sous une forme clinique différente.

6.2.1 IO virales

6.2.1.1 *Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*

Il semble que le *JCV* infecte les cellules amygdaliennes soit par inhalation soit par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (Ferenczy et al., 2012). La primo-infection est asymptomatique. Le *JCV* reste latent dans le rein et les lymphocytes B de la moelle osseuse. Le portage de ce virus augmente avec l'âge et concerne 30 à 70% de la population générale (Alroughani et al., 2016 ; Antonsson et al., 2010 ; Bozic et al., 2011 ; Bozic et al., 2014 ; Correia et al., 2017 ; Dominguez-Mozo et al., 2013 ; Egli et al., 2009 ; Grabowski et al., 2009 ; Kean et al., 2009 ; Knowles et al., 2003 ; Mubanga et al., 2019 ; Outteryck et al., 2012 ; Ribeiro et al., 2010 ; Sroller et al., 2014 ; Stolt et al., 2003 ; Viscidi et al., 2011). En cas d'immunosuppression cellulaire, la réactivation du *JCV* est possible. Le *JCV* utilise alors les lymphocytes B circulants pour gagner le SNC conduisant à la destruction de l'oligodendrocyte (Ferenczy et al., 2012). La fonction principale de cette cellule étant la formation de la gaine de myéline qui sert à isoler et à protéger les fibres nerveuses, le tableau clinique se caractérise par une atteinte du SNC.

6.2.1.1.1 LEMP hors infection par le VIH

Le premier cas de LEMP a été décrit en 1958 chez un individu à la fois soigné pour une leucémie lymphoïde chronique et un lymphome (ASTROM et al., 1958). Cette IO a cependant été assez rarement décrite avant l'épidémie de SIDA. Quelques individus âgés de plus de 80 ans ont développé une LEMP en dehors de toute pathologie sous-jacente connue mais cela reste une exception (Mori et al., 1992). La LEMP est aujourd'hui fortement associée à l'utilisation de certaines biothérapies (Fernandez-Ruiz et al., 2018), le natalizumab en particulier (Bloomgren et al., 2012 ; Redelman-Sidi et al., 2018). Cette molécule est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le traitement de certaines formes de sclérose en plaques. Trois facteurs de risque

de LEMP ont été identifiés dans cette situation : une durée de traitement supérieure à 2 ans, un traitement immunosuppresseur antérieur et surtout la détection dans le sérum d'anticorps anti-*JCV*. Les patients traités par natalizumab ayant un titre élevé d'anticorps anti-*JCV* présentent un risque élevé de développer une LEMP (un cas pour 70 patients). Le risque est beaucoup plus faible chez les patients ayant un titre faible, et négligeable chez ceux n'ayant pas d'anticorps (Plavina et al., 2014). La mortalité des personnes souffrant de sclérose en plaques ayant développé une LEMP sous natalizumab est de l'ordre de 20% (Vermersch et al., 2011). Ces cas survenant sous natalizumab devraient devenir de plus en plus rares avec l'utilisation des tests sérologiques de seconde génération possédant des seuils de sensibilité très bas, un test sérologique positif conduisant le plus souvent au choix d'une autre option thérapeutique (Lee et al., 2013).

6.2.1.1.2 Chez les PVVIH

La morbidité et la mortalité de la LEMP chez les PVVIH ont reculé depuis l'avènement des cART. En effet, en 2017, selon les données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, l'incidence de la LEMP a été estimée à 0,3 pour 1000 PA (IC 95%, 0,2 – 0,4) contre 6,0 pour 1000 PA (5,1 – 6,8) en 1995. La survie après une LEMP s'est aussi allongée. La probabilité de survie à 1 an est de 75% vs. 60% à 6 mois en 1997 (Gasnault et al., 2011). Cependant, la survie sans séquelles n'est que de 28%. Ces séquelles peuvent correspondre à des troubles de coordination, une altération du langage, des troubles de mémoire, de la vision ou à un déficit moteur (Gasnault et al., 2011 ; Khanna et al., 2009 ; Tassie et al., 1999). A noter, que chez les PVVIH, contrairement aux personnes souffrant de sclérose en plaques traités par natalizumab, il est difficile de prédire le risque de LEMP selon le titre d'anticorps anti-*JCV* car ce titre n'a pas la même valeur prédictive (Viscidi et al., 2011).

A l'heure actuelle, aucune thérapeutique active sur le *JCV* n'a fait la preuve de son efficacité (Ferenczy et al., 2012). Seule la mise en route précoce d'un traitement antirétroviral permet d'améliorer la symptomatologie. Les stratégies d'intensification du traitement antirétroviral peuvent être envisagées mais exposeraient à un risque accru d'exacerbation des symptômes dans le cadre d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS-forme paradoxale).

6.2.1.1.3 Risque de LEMP lors de la restauration immunitaire

Dans le cadre de la sclérose en plaques, en cas de suspicion de LEMP, le natalizumab est stoppé et des échanges plasmatiques sont parfois débutés. Au décours de cet arrêt, un IRIS survient constamment en raison de l'afflux massif de lymphocytes. Il s'agit d'une encéphalite médiée par les lymphocytes T, et bien que ces cellules soient nécessaires au contrôle de la réplication

du *JCV*, paradoxalement, la réponse inflammatoire massive associée peut causer des dégâts aux tissus cérébraux. Ce syndrome peut aggraver transitoirement la symptomatologie, parfois de manière sévère. À l'IRM, on constate une extension des lésions accompagnées d'un œdème et des prises de gadolinium hétérogènes. Une corticothérapie à fortes doses est, dans ce cas, débutée.

Chez les PVVIH, l'IRIS peut révéler la LEMP après l'initiation de la cART (IRIS-forme démasquée) ou peut aggraver une LEMP (IRIS-forme paradoxale), dans le cadre de la restauration immunitaire (Sainz-de-la-Maza et al., 2016). Un nadir de lymphocytes CD4 bas est considéré comme un facteur de risque. Les symptômes peuvent varier en intensité. Cependant, la réaction inflammatoire est souvent moindre que dans l'IRIS survenant à l'arrêt du natalizumab chez les personnes souffrant de sclérose en plaques ayant développé une LEMP sous cette biothérapie. Une corticothérapie peut atténuer l'inflammation, mais son indication reste ici très débattue. Chez les PVVIH, le risque d'IO sous corticothérapie fait réserver son indication aux formes avec œdème cérébral massif (Rapport Morlat, 2018).

6.2.1.1.4 Risque de LEMP selon l'origine géographique. Hypothèses

Malgré des situations d'immunodépression de plus en plus fréquentes et un portage fréquent du *JCV*, seulement un nombre restreint d'individus vont développer la maladie. La LEMP n'a été que rarement décrite en Afrique subsaharienne malgré un portage du *JCV* qui ne semble pas moindre que sur d'autres continents (Alroughani et al., 2016 ; Antonsson et al., 2010 ; Bozic et al., 2011 ; Bozic et al., 2014 ; Correia et al., 2017 ; Dominguez-Mozo et al., 2013 ; Egli et al., 2009 ; Grabowski et al., 2009 ; Kean et al., 2009 ; Knowles et al., 2003 ; Mubanga et al., 2019 ; Outteryck et al., 2012 ; Ribeiro et al., 2010 ; Sroller et al., 2014 ; Stolt et al., 2003 ; Viscidi et al., 2011) (Table 1). Des facteurs génétiques sont discutés (Hatchwell, 2015 ; Sundqvist et al., 2014). Des hypothèses non génétiques ont également été évoquées. La protéine tat du VIH de sous-type C, sous-type prédominant en Afrique subsaharienne, semble pouvoir inhiber la réplication du *JCV* (Gallia et al., 2000 ; Johnson, 2003 ; Tada et al., 1990). Par ailleurs, il existe une grande diversité génétique du *JCV*. Les types 3 et 6, principalement isolés chez les individus Africains et Afro-Américains (Ferenczy et al., 2012), pourraient être moins virulents. L'existence de risques compétitifs tels qu'un décès lié à une tuberculose, qui peut survenir à des CD4 élevés, pourrait empêcher l'événement LEMP de se produire. Finalement, une sous-déclaration des cas de LEMP pourrait également rendre compte d'une moindre incidence décrite en Afrique subsaharienne.

Table 1. *JC virus*, séroprévalence par pays.

Séroprévalence (%)	Pays	N	Population	Age médian (range)	Référence
11	Royaume-Uni	72	Population générale	(1-4)	Knowles. Journal of Medical Virology. 2003
16	Etats-Unis	112	Donneurs de sang	(1-5)	Kean. PLoS Pathogens. 2009
22	Royaume-Uni	223	Population générale	(15-19)	Knowles. Journal of Medical Virology. 2003
34	Royaume-Uni	341	Population générale	(20-29)	Knowles. Journal of Medical Virology. 2003
34	Etats-Unis	718	Donneurs de sang	(21-50)	Kean. PLoS Pathogens. 2009
35	Royaume-Uni	2 435	Population générale	(1-69)	Knowles. Journal of Medical Virology. 2003
39	Etats-Unis	1 501	Donneurs de sang	(1-70)	Kean. PLoS Pathogens. 2009
44	Kuwait	319	SEP	34	Alroughani. Journal of the Neurological Sciences. 2016
46	Zambie		Population générale et VIH		Mubanga. Journal of Neurovirology. 2019
46	Arabie Saoudite	61	SEP	34	Alroughani. Journal of the Neurological Sciences. 2016
47	Norvège	895	SEP	42 (12-71)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
49	Royaume-Uni	650	SEP	43 (19-70)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
49	Australie	247	SEP	39 (15-72)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
50	Royaume-Uni	356	Population générale	(60-69)	Knowles. Journal of Medical Virology. 2003
51	Irlande	100	SEP	44 (18-74)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
51	France	361	SEP	39 (18-67)	Outteryck. Journal of Neurology. 2012
51	Etats-Unis	96	Donneurs de sang	> 70	Kean. PLoS Pathogens. 2009
53	Danemark	1 402	SEP	42 (15-80)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
54	Belgique	206	SEP	44 (19-80)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
55	Liban	116	SEP	34	Alroughani. Journal of the Neurological Sciences. 2016
56	Canada	4 198	SEP	44 (15-83)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014

56	Suisse	54	SEP	44 (18-74)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
56	Etats-Unis	1 096	SEP	44	Bozic. Annals of Neurology. 2011
57	Israël	495	SEP	41 (18-79)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
57	République Tchèque	991	Population générale	(6-64)	Sroller. Journal of Medical Virology. 2014
58	Suisse	400	Donneurs de sang	(20-59)	Egli. The Journal of Infectious Diseases. 2009
58	France	288	SEP	37 (16-66)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
58	Italie	458	SEP	35 (12-69)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
59	Iran	85	SEP	34	Alroughani. Journal of the Neurological Sciences. 2016
59	Suède	2 497	SEP	37 (12-75)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
59	Allemagne	3 415	SEP	39 (16-73)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
60	Italie	38	SEP	(13-63)	Ribeiro. Neurological Sciences. 2010
61	Allemagne	1 736	SEP	42 (15-80)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
62	Espagne	149	SEP	39	Dominguez. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2013
63	Australie	458	dépistage cancer de la peau	51 (27-76)	Antonsson. Journal of General Virology. 2010
66	Pays-bas	210	SEP	45 (21-73)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
67	Autriche	192	SEP	38 (18-66)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
67	Autriche	666	SEP	42 (18-80)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
68	Turquie	164	SEP	31 (17-53)	Olsson. Multiple Sclerosis Journal. 2013
69	Portugal	131	SEP	41 (20-65)	Bozic. European Journal of Neurology. 2014
69	Portugal	131	SEP	(18-50)	Correia. Journal of the Neurological Sciences. 2014
71	Italie	162	Population générale	(18-85)	Ribeiro. Neurological Sciences. 2010
72	Italie	18	Autre maladie inflammatoire neurologique	(21-71)	Ribeiro. Neurological Sciences. 2010
72	Finlande	150	Femme enceinte	> 25	Stolt. Journal of General Virology. 2003
72	Etats-Unis	50	Population générale	34	Grabowski. Journal of Medical Virology. 2009
78	Italie	22	Maladie neurologique non inflammatoire	(21-81)	Ribeiro. Neurological Sciences. 2010
79	Etats-Unis	26	VIH	33	Grabowski. Journal of Medical Virology. 2009

SEP, sclérose en plaques

6.2.1.2 Infections à cytomégalovirus

6.2.1.2.1 Infections à cytomégalovirus hors infection par le VIH

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpès virus capable d'infecter la plupart des cellules et des organes. Il co-évolue en équilibre avec son hôte depuis des millions d'années. La transmission est essentiellement salivaire et sexuelle (Cannon et al., 2010). La séroprévalence augmente progressivement avec l'âge, atteignant plus de 70% à l'âge de 70 ans dans les pays à ressources élevées. La séroprévalence peut être supérieure à 90% dans les groupes socioéconomiques les plus défavorisés et les HSH (Cannon et al., 2010). Il persiste de manière latente dans les cellules de l'endothélium des vaisseaux, dans les cellules souches de la moelle osseuse et dans les monocytes du sang périphérique. Le CMV est contrôlé par le système immunitaire, principalement les lymphocytes T (Klenerman and Oxenius, 2016). Les infections à CMV, i. e. réplication du CMV, et les maladies à CMV, i.e. traduction clinique de l'invasion tissulaire, sont liées à une primo-infection ou une réactivation virale dans un contexte de déficit des lymphocytes T (Ljungman et al., 2002).

Le CMV est l'un des agents pathogènes les plus problématiques en transplantation, en termes de morbidité et de mortalité (Snydman et al., 2011). En plus de son effet pathogène direct, le CMV est associé à de nombreux effets indirects, dont un risque accru de rejet aigu ou chronique, ainsi qu'un risque accru d'IO (Couzi et al., 2015 ; Roman et al., 2014). La réplication du CMV est liée à une réactivation du virus dans un contexte d'immunodépression, ou à la transmission d'un donneur séropositif à un receveur séronégatif pour le CMV (Emery et al., 2000). Cette dernière situation représente le risque le plus élevé de maladie à CMV dans le cas de la transplantation d'organes solides (Freeman et al., 2004). L'indication d'une prophylaxie est formelle dans ce cas. Quant à la réactivation virale, son incidence est directement corrélée au degré d'immunodépression induite par les traitements anti-rejets. L'indication d'une prophylaxie est plus discutée dans ce cas, l'alternative étant celle d'un traitement préemptif. Cette immunodépression est particulièrement profonde en transplantation pulmonaire (Santos et al., 2015). Dix-sept pour cent de 1 528 individus ayant eu une greffe pulmonaire, avec un suivi médian de 3 ans après la greffe, ont développé une maladie à CMV (Santos et al., 2015). Le receveur d'une transplantation pulmonaire présente un risque plus élevé de pneumonie à CMV que le receveur d'autres organes, tandis que le receveur d'une transplantation hépatique a un risque élevé d'hépatite à CMV. Cela est probablement dû à l'inflammation locale induite par la transplantation qui favoriserait chaque type de maladie à CMV, pneumonie ou bronchiolite oblitérante en transplantation pulmonaire et hépatite en transplantation hépatique (Fishman et al., 2007 ; Kotton and Fishman, 2005).

6.2.1.2.2 Chez les PVVIH

La rétinite à CMV, rarement rencontrée en transplantation, est la plus fréquente des manifestations chez les PVVIH (Eid et al., 2008). Elle peut être responsable de lourdes séquelles ophtalmologiques, parfois une cécité. Le CMV atteindrait la rétine par voie hémotogène et franchirait la barrière hémato-rétinienne interne en infectant les cellules endothéliales vasculaires (Rao et al., 1998), puis migrerait ensuite vers les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (Rao et al., 1998). Il ne semble pas exister d'explication claire à ce tropisme rétinien chez les PVVIH. On pourrait émettre l'hypothèse d'une inflammation locale induite par le VIH, à l'instar de l'inflammation locale pulmonaire induite par la greffe (Fishman et al., 2007). D'autres atteintes viscérales sont possibles chez les PVVIH, en particulier gastro-intestinales, plus rarement neurologiques et pulmonaires. En France, chez les PVVIH, le taux de survie à 3 ans après une infection par le CMV a été estimé à 64% (IC 95% 77-89) dans la période 2001-2003 (Grabar et al., 2008).

Les cART ont permis une diminution drastique de l'incidence des maladies à CMV. En 2017, selon les données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, l'incidence des rétinites à CMV a été estimée à 0,1 pour 1000 PA (IC 95%, 0,0 – 0,2) contre 22,5 pour 1000 PA (IC 95%, 20,9 – 24,1) en 1995. Le système immunitaire assurant l'équilibre hôte-CMV étant puissant, une lymphopénie très profonde est nécessaire à la perturbation de cet équilibre (Klenerman and Oxenius, 2016). La maladie survient principalement chez des patients dont le nombre de CD4 est inférieur à 50 / mm³ au moment du diagnostic de l'infection par le VIH. Elle peut cependant survenir chez les PVVIH dont le taux de CD4 est supérieur à 100 cellules /mm³, notamment dans le cadre d'un IRIS (Ruiz-Cruz et al., 2014). En effet, les effets immunologiques précoces de la cART peuvent ne pas fournir une protection suffisante pour prévenir la rétinite chez les patients dont le taux de CD4 est très bas au début du traitement (Ruiz-Cruz et al., 2014). La mise en route rapide d'un traitement spécifique s'impose pour stabiliser et empêcher la progression des lésions, puis empêcher les récidives.

6.2.2 IO bactériennes

6.2.2.1 Infections à mycobactéries

6.2.2.1.1 Tuberculose

6.2.2.1.1.1 Tuberculose hors infection par le VIH

La primo-infection tuberculeuse, le plus souvent asymptomatique, fait suite à l'inhalation de bacilles de Koch par voie respiratoire. Les défenses immunitaires à médiation cellulaire circonscrivent ces bacilles au sein d'un granulome. Ce portage chronique de *Mycobacterium*

tuberculosis définit la tuberculose latente et concerne environ 1,7 milliard de personnes, soit 23% de la population mondiale (Floyd et al., 2018). La tuberculose maladie correspond le plus souvent à la réactivation d'une tuberculose latente. Elle fait plus de victimes que toute autre maladie infectieuse. Même si elle survient fréquemment en population générale, cette réactivation est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire (Floyd et al., 2018).

C'est notamment le cas de l'immunodépression cellulaire induite par les anti-TNF- α . Ces molécules ont permis de diminuer le nombre d'hospitalisations et de recours à une chirurgie chez les patients souffrant de maladie de Crohn (Lakatos et al., 2012 ; Ramadas et al., 2010). Cependant, elles sont associées à un risque d'IO (Kirchgesner et al., 2018) dont le spectre est proche de celui rencontré chez les PVVIH (Toruner et al., 2008). Le TNF- α est une cytokine qui a un rôle majeur dans la formation du granulome et empêche ainsi la dissémination des bacilles de Koch (Algood et al., 2005). Cela explique la forte association entre anti-TNF- α et tuberculose maladie (Keane et al., 2001). Une méta-analyse, incluant 4 000 individus suivis pour une maladie inflammatoire du tube digestif et traités par anti-TNF- α , a mis en évidence un risque de tuberculose maladie multiplié par 2,5 en comparaison avec la population générale (Ford and Peyrin-Biroulet, 2013). Ce risque est encore accru quand l'anti-TNF- α est associé à une corticothérapie (Jick et al., 2006).

6.2.2.1.1.2 Chez les PVVIH

Au niveau mondial en 2017, 9% des 10 millions de cas de tuberculose maladie recensés sont survenus chez des PVVIH, avec un nombre annuel de décès par co-infection VIH et tuberculose estimé à 300 000, dont 75% en Afrique subsaharienne. La co-infection par le VIH est l'un des principaux moteurs de l'épidémie de tuberculose depuis près de quatre décennies (Floyd et al., 2018). Les variables associées au risque de tuberculose maladie sont des CD4 bas, une charge virale du VIH non contrôlée, ainsi qu'une consommation d'alcool > 10 verres par semaine (Amoakwa et al., 2015). Il semble que, dans les pays à haute prévalence de tuberculose, un nombre conséquent de récurrences de tuberculose chez les PVVIH soit lié à une réinfection plutôt qu'à une réactivation du bacille de Koch (Lawn et al., 2005).

En France, la tuberculose survient majoritairement chez des personnes originaires de pays à forte prévalence, y compris chez les PVVIH. En 2017, selon les données de la ANRS CO4-FHDH, l'incidence des tuberculoses pulmonaires était de 0,9 pour 1000 PA (IC 95%, 0,6 – 1,1) contre 6,7 pour 1000 PA (IC 95%, 5,8 – 7,8) en 1995. L'incidence des tuberculoses extra-pulmonaires était de 0,6 pour 1000 PA (IC 95%, 0,5 – 0,8) contre 4,0 pour 1000 PA (IC 95%, 3,4 – 4,7) en 1995. Ainsi, l'incidence globale de tuberculose de 1,3 pour 1000 PA en fait la

deuxième IO chez les PVVIH en France, après la pneumocystose. La présentation clinique classique est celle d'une atteinte pulmonaire cavitaire. Les formes extra-pulmonaires et pulmonaires atypiques sont plus fréquentes quand le taux de CD4 est bas. En France, le taux de survie à 3 ans a été estimé à 89% (IC 95%, 86-89) pour la période 2001-2003 (Grabar et al., 2008). Une méta-analyse d'essais cliniques a montré qu'un traitement préventif par l'isoniazide réduisait de 64% le risque de tuberculose maladie chez les PVVIH (Akolo et al., 2010). L'introduction immédiate des cART et le traitement préventif de tuberculose ont indépendamment conduit à des taux de tuberculose plus faibles que ceux observés avec l'introduction différée des cART ou l'absence de traitement préventif, à la fois dans l'ensemble et parmi les individus ayant plus de 500 CD4 / mm³ (Danel et al., 2015).

Le dépistage de tuberculose latente repose sur le test cutané tuberculinique et sur les tests IGRA, i.e. Interferon- γ release assays, basés sur la mesure *in vitro* de la libération d'IFN- γ par les lymphocytes T sensibilisés lors de la stimulation par des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Ces tests possèdent une meilleure spécificité que les tests cutanés (Cantini et al., 2015 ; Santin et al., 2016). Chez les PVVIH, les tests cutanés ont l'inconvénient d'une faible sensibilité notamment quand les CD4 sont bas. Ils nécessitent une deuxième consultation à 72 heures pour la lecture du test (Ramos et al., 2012). De ce fait, lors de la prise en charge initiale d'une personne vivant avec le VIH, la recherche d'une tuberculose latente se fait désormais par la réalisation d'un test IGRA.

6.2.2.1.2 Infection à mycobactéries non tuberculeuses

6.2.2.1.2.1 Infection à mycobactéries non tuberculeuses hors infection par le VIH

Il existe plus de 140 espèces de mycobactéries non tuberculeuses (Abad and Razonable, 2016). Ces micro-organismes sont isolés à partir de diverses sources environnementales (Horsburgh, Jr. et al., 1994). La contamination est principalement digestive ou aérienne. Une colonisation asymptomatique des voies respiratoires et gastro-intestinales est possible, ce qui complique parfois l'interprétation d'un prélèvement positif (Chin et al., 1994).

En dehors d'un contexte d'immunodépression, les cas d'infection à mycobactéries non tuberculeuses surviennent sur un terrain de pathologie pulmonaire chronique (Wolinsky, 1979). L'immunodépression, notamment cellulaire, en augmente le risque. En dehors du SIDA, la greffe pulmonaire est, dans ce cas, la situation la plus à risque. Les espèces le plus souvent incriminées sont *Mycobacterium abscessus* et *Mycobacterium avium complex* (MAC). L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente (Longworth et al., 2014), alors que les infections disséminées et les signes digestifs sont rares (Ingilizova et al., 2019).

6.2.2.1.2.2 Chez les PVVIH

Chez les PVVIH, MAC est l'espèce la plus fréquemment incriminée. L'incidence annuelle des infections à MAC était particulièrement élevée avant l'ère des cART, i.e. 24 à 40 pour 100 PA en cas de $CD4 < 25 / mm^3$, 15 à 20 pour 100 PA entre 25 et 50 $CD4 / mm^3$, 10 à 15 pour 100 PA entre 50 et 75 $CD4 / mm^3$ et 5 pour 100 PA entre 75 et 100 $CD4 / mm^3$ (Nightingale et al., 1992). L'introduction des cART a entraîné une chute drastique du nombre de cas. En 2017, selon les données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, l'incidence des infections à MAC était de 0,1 pour 1000 PA (IC 95%, 0,1 – 0,2) contre 14,4 pour 1000 PA (IC 95%, 13,1 – 15,7) en 1995. Le début de la symptomatologie est insidieux, marqué par une fièvre et un amaigrissement qui n'ont rien de spécifique dans ce contexte d'infection par le VIH (Horsburgh, Jr., 1991). L'infection disséminée et les signes digestifs sont fréquents (Bennouna et al., 2003 ; Horsburgh, Jr., 1991). Cela pourrait être dû à l'impact particulier du VIH sur le tissu muqueux MALT alors que la porte d'entrée du MAC est le plus souvent digestive (Horsburgh, Jr., 1999). En France, le taux de survie à 3 ans a été estimé à 63% (IC 95%, 48-74) pour la période 2001-2003 (Grabar et al., 2008). La prophylaxie primaire n'est plus recommandée, l'initiation précoce de la cART étant la meilleure prévention (Yangco et al., 2014).

6.2.3 IO fongiques et parasitaires

6.2.3.1 Pneumocystose

6.2.3.1.1 Pneumocystose hors infection par le VIH

L'agent pathogène responsable, aujourd'hui dénommé *Pneumocystis jiroveci*, a longtemps été confondu avec un protozoaire avant que les techniques génomiques n'établissent son origine fongique (Cushion and Arnold, 1997). Des individus peuvent être porteurs sains, ce qui explique la survenue d'épidémies en milieu hospitalier, par transmission aérienne (Ponce et al., 2010 ; Le Gal et al., 2019). La localisation pulmonaire est la plus fréquente alors que les localisations extra-pulmonaires sont rares.

La pneumocystose survient avant tout chez le sujet immunodéprimé. Bien que l'immunité innée et humorale puissent jouer un rôle, le risque est surtout lié à une altération de l'immunité cellulaire. Au décours d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les principaux facteurs de risque sont une maladie du greffon contre l'hôte et la nécessité d'intensifier le traitement immunosuppresseur dans ce cas (Williams et al., 2016). Contrairement à ce que l'on rencontre chez les PVVIH, la corrélation avec un taux de $CD4 < 200 / mm^3$ n'est pas forte (Williams et al., 2016). La survenue d'une pneumocystose est surtout conditionnée à un défaut

d'adhérence aux prophylaxies, i.e. cotrimoxazole en première intention, éventuellement dapsonne ou atovaquone (Evernden et al., 2019).

La pneumocystose survenant au décours d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques se présente d'emblée assez souvent par une détresse respiratoire aiguë. La survie à 1 an est de 41% vs. 73% pour les individus greffés n'ayant pas présenté l'événement (Williams et al., 2016). Il a été suggéré que l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique granulocytaire humain favoriserait ce caractère aigu par un effet pro-inflammatoire (Martin-Garrido et al., 2013). La preuve microbiologique est plus difficilement apportée que chez le PVVIH car le nombre d'éléments fongiques est moindre (Lachant et al., 2018). L'utilisation de la PCR, éventuellement sur crachat induit, a cependant permis d'augmenter la sensibilité au détriment d'une moindre spécificité, un portage étant possible (Lachant et al., 2018).

6.2.3.1.2 Chez les PVVIH

La pneumocystose est l'IO la plus fréquente en France chez les PVVIH. En 2017, selon les données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, son incidence était de 1,7 pour 1000 PA (IC 95%, 1,4 – 2,0), vs. 14,8 pour 1000 PA (IC 95%, 13,5 – 16,1) en 1995. Elle survient généralement chez des PVVIH ayant moins de 200 CD4 / mm³ (Phair et al., 1990), cependant elle est rare entre 100 et 200 CD4 / mm³ lorsque la charge virale VIH est contrôlée (Mocroft et al., 2010). Une prophylaxie est préconisée quand les CD4 sont inférieurs à 200 / mm³ ou représentent moins de 15% de l'ensemble des lymphocytes (Phair et al., 1990). Ce traitement peut être cependant suspendu chez le patient entre 100 et 200 CD4 / mm³ si la charge virale est contrôlée (Mocroft et al., 2010).

Chez les PVVIH, la symptomatologie débute par une toux sèche et une dyspnée s'installant progressivement, ce qui contraste avec le caractère brutal rencontré en greffe de cellules souches hématopoïétiques (Phair et al., 1990). La radiographie montre le plus souvent une pneumonie interstitielle. Un lavage broncho-alvéolaire est réalisé à visée diagnostique si l'état respiratoire le permet. Cela aide également à éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels dans ce contexte d'immunodépression (Lachant et al., 2018). La prise en charge repose sur le traitement curatif par cotrimoxazole et sur l'introduction précoce des cART. La gravité de la maladie est liée à la survenue d'une insuffisance respiratoire par fibrose (Gaborit et al., 2019). Cette fibrose s'installant du fait de puissants processus cytokiniques pro-inflammatoires (Huang and Eden, 1993), une corticothérapie est préconisée quand la PaO₂ est inférieure à 70 mmHg (Ewald et al., 2015 ; Mottin et al., 1987).

Chez les PVVIH, en France, le taux de survie à 3 ans a été estimé à 87% (IC95% 84-90) pour la période 2001-2003 (Grabar et al., 2008). Cependant, ce chiffre ne reflète pas l'hétérogénéité des présentations cliniques. En cas de consultation tardive, souvent dans un contexte de méconnaissance ou déni de la séropositivité VIH, le tableau clinique à l'arrivée à l'hôpital peut être celui d'une détresse respiratoire (Phair et al., 1990). Dans ce cas, la nécessité d'une intubation trachéale est associée à un pronostic sombre car l'extubation est souvent rendue impossible par la fibrose pulmonaire constituée, associée le plus souvent à une cachexie et une atrophie des muscles respiratoires (Gaborit et al., 2019).

6.2.3.2 *Cryptococcose*

6.2.3.2.1 *Cryptococcose hors infection par le VIH*

Ces infections sont dues à des espèces ubiquitaires, *Cryptococcus neoformans*, et *Cryptococcus gatti* (Fisher et al., 2012). La première est notamment présente dans le sol et dans les fientes d'oiseaux (Fisher et al., 2012). La porte d'entrée est pulmonaire par inhalation, pouvant provoquer une pneumopathie, en général, assez peu bruyante. Une fongémie peut survenir d'emblée ou après une latence parfois extrêmement prolongée, de plusieurs décennies en l'absence d'immunodépression pendant cette période (Alanio et al., 2015). Une méningite, manifestation la plus classique, peut alors survenir, essentiellement chez le sujet immunodéprimé (Williamson et al., 2017), même si des cas ont été décrits chez le sujet immunocompétent (Zhu et al., 2010). L'immunodépression sous-jacente concerne avant tout l'immunité cellulaire (Ahmad et al., 2013 ; Gorska and Alam, 2012). Contrairement aux méningites bactériennes, le tableau clinique peut être moins bruyant et parfois très trompeur ce qui justifie, en cas d'immunodépression profonde, la réalisation d'une ponction lombaire devant un tableau de céphalées inexplicables, même en l'absence de raideur méningée (Williamson et al., 2017).

Dans la période 1997-2009, plus d'un cinquième des méningites à cryptocoque observées aux USA étaient liées à d'autres situations d'immunodépression que l'infection par le VIH (Pyrgos et al., 2013). Le traitement d'induction est le même que pour les PVVIH et repose sur l'administration intraveineuse d'amphotéricine B associée à la 5-fluorocytosine (Brouwer et al., 2004). La clairance fongique est systématiquement vérifiée à la ponction lombaire avant de passer au traitement d'entretien (Brouwer et al., 2004). Parallèlement, l'immunodépression doit être baissée dans la mesure du possible, même si cette baisse peut être responsable d'une aggravation transitoire de la symptomatologie dans le cadre d'un IRIS (Singh, 2012 ; Sun et al., 2015). Comme chez les PVVIH, des ponctions lombaires évacuatrices itératives sont

nécessaires pour diminuer l'hyperpression du liquide céphalo-rachidien (Shoham et al., 2005). L'inflammation locale semble plus importante que chez les PVVIH (Panackal et al., 2015), ce qui explique probablement les obstructions ventriculaires plus fréquentes, nécessitant un drainage chirurgical (Park et al., 1999).

6.2.3.2.2 Chez les PVVIH

La méningite à cryptocoque est responsable de 15% de la mortalité mondiale liée au SIDA (Rajasingham et al., 2017 ; Temfack et al., 2019). En 2017, selon les données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, l'incidence des infections à cryptocoque était de 0,2 pour 1000 PA (IC 95%, 0,1 – 0,3) contre 4.4 pour 1000 PA (IC 95%, 3,7 – 5,1) en 1995. Cette incidence est donc désormais faible en France ce qui contraste avec la situation de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie du Sud-Est, où le cryptocoque représente la première cause de méningite (Jarvis et al., 2010).

Un IRIS peut révéler l'infection à cryptocoque après le début de la cART (IRIS-forme démasquée) ou être à l'origine d'une aggravation clinique (IRIS-forme paradoxale) dans le cadre de la restauration immunitaire (Haddow et al., 2010). Chez toute PVVIH, l'antigénémie cryptocoque est à réaliser systématiquement si les CD4 sont $< 100 / \text{mm}^3$. Son oubli expose à la survenue d'une méningite à cryptocoque révélée par la cART. De nombreux essais thérapeutiques ont confirmé le schéma classique amphotéricine B-5-fluorocytosine (Brouwer et al., 2004). Dans les pays à faibles ressources, ce traitement n'est cependant pas toujours accessible. Cette bithérapie est alors remplacée par le fluconazole (Longley et al., 2008 ; Nussbaum et al., 2010). Les ponctions lombaires évacuatrices itératives améliorent le pronostic (Shoham et al., 2005). En France, chez les PVVIH, le taux de survie à 3 ans a été estimé à 84% (IC 95% 74-90) pour la période 2001-2003 (Grabar et al., 2008).

6.2.3.3 Toxoplasmose

6.2.3.3.1 Toxoplasmose hors infection par le VIH

La toxoplasmose est une anthroponose due à un protozoaire, *Toxoplasma gondii*. Le mode de transmission à l'homme est l'ingestion de parasites contenus dans de la viande insuffisamment cuite et plus rarement par absorption d'oocystes (forme de résistance dans le milieu extérieur) contenus dans des végétaux crus ou dans de l'eau de rivière contaminés par des fèces de chat ou de félidés sauvages (Robert-Gangneux and Darde, 2012). En France, la séroprévalence a diminué de 65% en 1997 à 55% en 2013, en raison de modifications des habitudes alimentaires et de la surgélation qui inactive les kystes parasitaires présents dans les viandes (Guigue et al., 2018). La primo-infection peut être responsable de foetopathies sévères.

Chez le sujet immunocompétent, l'infection est contenue et le parasite persiste à l'état latent sous forme kystique.

L'exemple typique de toxoplasmose survenant dans une situation d'immunodépression autre que l'infection par le VIH est celui de la greffe cardiaque (Robert-Gangneux et al., 2018). Le risque est le plus élevé dans la situation D+/R-, i.e. donneur ayant un statut sérologique positif pour la toxoplasmose à l'inverse du receveur (Chehrazi-Raffle et al., 2015). Les formes kystiques persistent dans le myocarde du donneur ce qui explique le risque élevé (Chehrazi-Raffle et al., 2015). La toxoplasmose survient le plus souvent quand le statut sérologique a été négligé et que la prophylaxie par cotrimoxazole n'a pas été introduite, ou après son arrêt (Chehrazi-Raffle et al., 2015).

Le tableau clinique se présente sous une forme disséminée au cours de laquelle une myocardite sévère peut être observée (Robert-Gangneux et al., 2018). Les atteintes cérébrales isolées sont rares dans cette situation D+/R- (Robert-Gangneux et al., 2018). Le risque est moindre quand la situation est celle d'un receveur ayant une sérologie positive pour la toxoplasmose, i.e. D+/R+ ou D-/R+. Le mécanisme est alors celui d'une réactivation et le tableau clinique se rapproche de celui du PVVIH, l'atteinte cérébrale isolée étant la plus fréquente (Robert-Gangneux et al., 2018).

6.2.3.3.2 Chez les PVVIH

En cas de forte immunodépression, en général dans un contexte de $CD4 < 100 / mm^3$ chez les PVVIH, le parasite peut à nouveau se multiplier. La forme clinique la plus classique est celle d'une toxoplasmose cérébrale liée à la présence de plusieurs abcès cérébraux à l'origine de troubles neurologiques centraux. Son incidence a diminué de manière drastique à l'ère des cART. En 2017, selon les données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale était de 0,6 pour 1000 PA (IC 95%, 0,5 – 0,8) contre 13,0 pour 1000 PA (IC 95%, 11,8 – 14,3) en 1995. Comme pour la pneumocystose, elle peut être prévenue par le cotrimoxazole. Le traitement curatif repose généralement sur l'association pyriméthamine plus sulfadiazine. En l'absence de réponse clinique, le diagnostic doit être remis en cause et une biopsie cérébrale doit être réalisée dans des délais brefs afin d'éliminer un lymphome cérébral primitif. En France, chez les PVVIH, le taux de survie à 3 ans a été estimé à 80% (IC 95%, 75-85) pour la période 2001-2003 (Grabar et al., 2008).

7 MATERIEL ET METHODES

Les données utilisées pour ce travail de thèse sont issues de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4-FHDH).

7.1 La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (French Hospital Database on HIV, ANRS CO4-FHDH)

7.1.1 Cohorte ANRS CO4-FHDH (FHDH)

En réponse à l'émergence de l'épidémie de VIH/SIDA, le Ministère de la Santé a créé, en 1987, les Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH), situés dans les hôpitaux universitaires. Ces centres ont, fin 2005, laissé place à des comités de Coordination Régionale de lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH). Les COREVIH ont pour mission de favoriser la coordination des professionnels de santé (soins, expertise clinique et thérapeutique, dépistage, prévention et éducation pour la santé, recherche clinique et épidémiologique, formation, action sociale et médico-sociale, associations de malades ou d'usagers du système de santé), l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients (évaluation de la prise en charge et harmonisation des pratiques), le recueil et l'analyse des données médico-épidémiologiques. La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (French Hospital Database on HIV, ANRS CO4- FHDH) (Mary-Krause et al., 2014), est une cohorte ouverte, prospective, multicentrique qui inclut depuis 1989 des personnes infectées par le VIH, dans 175 hôpitaux en France métropolitaine et dans les départements et régions d'Outre-Mer, répartis dans 23 COREVIH. Le Ministère de la Santé finance des technicien(ne)s d'études cliniques (TEC) qui consacrent une moitié de leur temps à la recherche clinique et une autre moitié à la collecte des données pour la cohorte FHDH dans les centres participants. Les données collectées sont utilisées pour décrire les PVVIH recevant des soins hospitaliers en France, mais aussi les maladies liées au VIH et/ou au traitement antirétroviral, et leurs déterminants. Pour être inclus dans la cohorte, les sujets doivent répondre à trois critères : être infectés par le VIH de type 1 (VIH 1) ou de type 2 (VIH 2), être suivis dans un centre participant et avoir donné leur consentement éclairé par écrit.

Depuis sa création, la cohorte ANRS CO4-FHDH est gérée par une structure de recherche de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) et de Sorbonne Université, aujourd'hui l'Institut Pierre-Louis d'Epidémiologie et Santé Publique - UMR-S 1136 (IPLESP). La cohorte a reçu un avis favorable de la Commission Nationale de

l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 27 Novembre 1991. Elle est soutenue par l'INSERM et le Ministère de la Santé depuis sa création, et par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS, actuellement dénommée France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites) depuis 1996.

Un conseil scientifique composé de membres de l'équipe INSERM en charge de la cohorte ANRS CO4-FHDH, de représentants des COREVIH, du TRT5 qui est un collectif inter-associatif de PVVIH, et de l'ANRS, sélectionne les projets qui lui sont proposés en fonction de leur faisabilité et de leur pertinence scientifique. C'est dans ce cadre que le groupe travaillant sur les facteurs de risque de LEMP et celui travaillant sur les facteurs de risque d'infection bactérienne sévère ont vu le jour.

7.1.2 Les objectifs de la cohorte ANRS CO4-FHDH

Les thèmes de recherche sont principalement centrés sur l'atout majeur de la base, sa taille, en veillant à ne pas doubler avec les autres cohortes ANRS. Ils se déclinent en 3 axes :

Stratégies thérapeutiques : évaluation clinique à moyen et long terme

Utilisation de méthodologies d'inférence causale en situation observationnelle (« comparative effectiveness »).

Morbi-mortalité sévère SIDA et non SIDA et impact de l'infection à VIH et des antirétroviraux

Notamment infections, insuffisance rénale, fractures, tumeurs malignes et infarctus du myocarde.

Santé publique et infection à VIH en France

Survie, présentation tardive, personnes migrantes. Indicateurs de santé publique (Cascade et délais de prise en charge, ...).

7.1.3 Données recueillies dans la cohorte ANRS CO4-FHDH

Les données sont collectées à partir des dossiers médicaux et enregistrées par les TEC à l'aide du Dossier DOMEVIH (propriété du Ministère en charge de la Santé) ou extraites à partir des logiciels de dossiers médicaux installés dans les centres hospitaliers. Les données envoyées par les centres participants vers le centre coordinateur (IPLESP) sont anonymisées à l'aide d'un

algorithme se basant sur le nom de famille du patient, le prénom, le jour et le mois de naissance (Thirion et al., 1988), puis cryptées. De nombreuses procédures de validation lors de l'intégration des données dans la base et d'audits, lors de visites sur site, ont été mises en place pour assurer la bonne qualité des données. Un avis favorable a été donné par la CNIL en 1999 permettant le retour au dossier pour valider des diagnostics et collecter des informations complémentaires, en particulier des facteurs de risque potentiels de la pathologie étudiée non recueillis dans la base.

Les données incluent des données invariables collectées à l'inclusion : date de naissance, sexe, origine géographique, groupe de transmission, taille, date de la primo-infection quand elle est connue, la date du dernier test négatif et du premier test positif pour le VIH (VIH-1 et/ou VIH-2). Les variables collectées lors de chaque visite de suivi incluent le poids, des données biologiques (numération formule sanguine, le taux de neutrophiles, nombre de CD4, charge virale plasmatique, ...), des données cliniques (date et type des événements cliniques définissant et ne définissant pas le SIDA en utilisant la Classification Internationale des Maladies (CIM), date et causes de décès), et des données thérapeutiques (antirétroviraux, prophylaxies...). Depuis 2005, des données supplémentaires sont recueillies : données sérologiques et virologiques de la co-infection par les virus des hépatites B et C, consommation d'alcool et de tabac. La consommation de tabac est uniquement renseignée à l'inclusion dans la base alors que la consommation d'alcool peut être mise à jour au cours du suivi.

7.2 Méthodologie du travail de thèse

7.2.1 LEMP

7.2.1.1 Définition

Dans la base ANRS CO4-FHDH, la LEMP, comme toutes les pathologies, sont enregistrées en utilisant la Classification Internationale des Maladies 10^{ème} version (CIM-10). La LEMP correspond au code A812. Dans ce travail, seul le premier événement LEMP a été considéré car un deuxième événement correspondait probablement à l'évolution du même processus pathologique.

7.2.1.2 Validité du diagnostic

Il a déjà été montré que les cas enregistrés par les cliniciens dans la base de données correspondent à de véritables LEMP (Gasnault et al., 1999).

7.2.1.3 Sélection de la population d'étude dans la base ANRS CO4-FHDH

Les patients infectés par le VIH-1 qui avaient 15 ans ou plus au moment de l'inclusion dans la cohorte ANRS CO4-FHDH et qui ont été suivis entre le 1er Janvier 1997 et le 31 Décembre 2011 ont été inclus. Les individus natifs des Caraïbes ou ceux suivis dans un département d'Outre-Mer n'ont pas été inclus dans l'étude car il n'était pas possible de déterminer s'ils étaient d'origine subsaharienne. Les sujets ayant un antécédent de LEMP ou ayant présenté une LEMP à l'inclusion ont été exclus. Les personnes n'ayant aucune mesure de CD4 ou aucune mesure de la charge virale durant la période d'étude ont également été exclues. La période d'étude a été divisée en quatre en fonction de la nature et de la toxicité des cART qui constituait un écueil majeur de la prise en charge des PVVIH dans la première décennie post-cART : 1997 à 2000, cART essentiellement à base d'inhibiteurs de protéase boostés (IP/b) en troisième agent ; 2001-2004, utilisation d'IP/b ou inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) en troisième agent ; 2005-2008, utilisation d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) à moindre toxicité mitochondriale ; 2009-2011, utilisation d'inhibiteurs d'intégrase (INI) et de cART en un comprimé par jour.

7.2.1.4 Choix du modèle utilisé

La question posée est celle de la comparaison de durées de suivi sans développer la LEMP en fonction de variables explicatives. L'hypothèse nulle testée est celle de l'égalité de ces distributions de suivi que l'on développe ou non la LEMP. La LEMP étant considérée comme un événement unique, le modèle de Cox a été choisi.

Le modèle des risques proportionnels développé par Cox exprime une relation entre la fonction de risque associée à la survenue d'un événement et le vecteur des p variables explicatives $z = (z_1, z_2, \dots, z_p)$ soit $\lambda(t, z) = \lambda_0(t) r(\beta, z)$ où $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ est le vecteur des coefficients de régression et $\lambda_0(t)$ est la fonction de risque de base (Cox, 1975). Plus précisément $\lambda_0(t)$ est la fonction de risque des sujets pour lesquels toutes les variables explicatives z_j ($j = 1, \dots, p$) sont nulles. La fonction $r(\beta, z)$ dépend des caractéristiques z du sujet, la dépendance étant mesurée par les coefficients β . En général, on prend $r(\beta, z) = \exp(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_p z_p)$ de façon à obtenir une fonction de risque positive sans contraintes sur les coefficients β , quelles que soient les valeurs de z . Le modèle s'écrit alors $\lambda(t, z) = \lambda_0(t) \exp(\beta, z')$. La fonction de risque, pour un sujet ayant les caractéristiques z_1, \dots, z_p , est le produit d'une fonction non paramétrique $\lambda_0(t)$ ne dépendant que du temps et d'une fonction paramétrique $\exp(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_p z_p)$ qui n'en dépend pas. L'analyse qui en découle présente donc un caractère semi-paramétrique (Cox, 1975).

La probabilité conditionnelle que le sujet i subisse l'événement en t_i sachant qu'il est à risque au temps t_i et qu'il n'y a qu'un seul événement en t_i parmi les sujets à risque au temps t_i , est égale à :

$$p_i = \frac{\lambda(t_i, z(i))}{\sum_{l: y_l \geq t_i} \lambda(t_i, z(i))}$$

Une solution proposée par Cox est l'élimination de $\lambda_0(t)$ en scindant la vraisemblance en deux parties et en ne conservant que la partie de la vraisemblance, nommée vraisemblance partielle, qui concerne les coefficients β_j ($j= 1 \dots p$) que l'on cherche à estimer (Cox, 1975). En utilisant le modèle à risques proportionnels, la probabilité conditionnelle devient :

$$p_i = \frac{\lambda_0(t_i) \exp(\beta z'(i))}{\sum_{l: y_l \geq t_i} \lambda_0(t_i) \exp(\beta z'(i))} = \frac{\exp(\beta z'(i))}{\sum_{l: y_l \geq t_i} \exp(\beta z'(i))}$$

La vraisemblance partielle est le produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'événements et est égale à :

$$V(\beta) = \prod_{i=1, \dots, k} \frac{\exp(\beta z'(i))}{\sum_{l: y_l \geq t_i} \exp(\beta z'(i))}$$

Il a été établi que cette vraisemblance partielle pouvait être utilisée comme telle pour estimer les coefficients de régression β et tester l'influence des valeurs explicatives sur la fonction de risque. Les estimateurs des paramètres de régression sont définis comme les paramètres qui maximisent la vraisemblance partielle. Ils sont obtenus en maximisant la vraisemblance partielle du modèle par une méthode itérative informatisée. Dans ce travail, le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) a été utilisé.

7.2.1.5 Analyse principale

7.2.1.5.1 Variable d'intérêt

L'origine africaine subsaharienne, codée en oui/non, a été étudiée comme potentiel facteur de protection contre la LEMP.

7.2.1.5.2 Variables d'ajustement

Le modèle a été ajusté sur la période d'inclusion dans la cohorte ANRS CO4-FHDH codée en avant 1997 (référence), 1997-2000, 2001-2004, 2005-2011 ; le sexe et le groupe de transmission du VIH codés en HSH (référence), Hommes usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV), autres hommes, femmes UDIV, autres femmes ; et l'âge à l'inclusion, i.e. ≤ 30 ans (référence), 31-35 ans, 36-40 ans, 41-50 ans, > 50 ans. Le modèle a également été ajusté sur des variables dépendant du temps : le stade C du CDC codé en oui / non (référence), le taux de CD4/mm³, i.e. ≤ 50 (référence), 51-100, 101-200, 201-350, > 350 CD4 / mm³, et la

charge virale VIH, i.e. ≤ 500 copies / mL (référence) et > 500 copies / mL. L'ensemble des variables d'ajustement a fait l'objet d'une analyse univariée. Toutes ces variables ont été incluses *a priori* dans le modèle pour l'analyse multivariée car elles étaient des facteurs de confusion dans l'étude du lien entre LEMP et origine géographique.

7.2.1.5.3 Analyses de sensibilité

Étant donné que 65% des PVVIH ayant un statut sérologique VHC positif étaient UDIV, deux analyses de sensibilité ont été conduites pour distinguer l'influence du statut d'UDIV de celle de la co-infection VHC. Tout d'abord, les PVVIH ayant un statut sérologique VHC positif ont été étudiées après exclusion des individus UDIV. Deuxièmement, les individus UDIV ont été étudiés après exclusion des personnes coinfectées.

7.2.1.6 Analyse complémentaire

La seconde question était celle de l'impact de l'introduction de la cART sur le risque de LEMP. Pour éviter un biais de survie, l'étude a cette fois-ci électivement porté sur les individus inclus dans la base après le 1er janvier 1997 qui correspond au début d'une large utilisation des trithérapies en France. En effet, la sélection d'individus inclus dans la base avant 1997 équivaldrait à inclure des individus ayant survécu à cette période pré-cART, et donc à moindre risque de LEMP à l'initiation de la cART, une majorité de ceux ayant déjà fait une LEMP étant décédés. Cela risquerait de diminuer artificiellement l'association étudiée entre le début de cART et la survenue d'une LEMP. Ces individus devaient être naïfs de cART à l'inclusion. La variable étudiée a été l'initiation de la cART codée en pas d'initiation (référence), initiation ≤ 6 mois et initiation > 6 mois. Cette variable était temps-dépendante.

Pour prendre en compte cette variable d'intérêt, le modèle a été ajusté sur la période d'inclusion dans la cohorte ANRS CO4-FHDH, le sexe et le groupe de transmission du VIH, l'âge, le stade C du CDC, le taux de CD4 et la charge virale VIH à l'inclusion dans l'étude, en utilisant les mêmes catégories que celles définies précédemment. Pour éviter un biais de confusion dépendant du temps, le modèle n'a pas été ajusté sur les CD4 et la charge virale en tant que variables dépendant du temps, la valeur de ces variables étant modifiée par le traitement lui-même. L'ensemble des variables d'ajustement a fait l'objet d'une analyse univariée. Toutes ces variables ont été incluses *a priori* dans le modèle pour l'analyse multivariée.

7.2.2 Infections bactériennes sévères

7.2.2.1 Définition

Les infections bactériennes ont été sélectionnées en utilisant le codage CIM-10 à savoir pneumonies aiguës communautaires (PAC) (J13-J15, J180-J182, J188 et J189), infections des voies urinaires (pyélonéphrite : N10 ; prostatite : N410, N412 et N413), infections de la peau et des tissus mous (érysipèle : A46 ; abcès : L02), colites (A01, A02, A03, A04), méningites (A321, A390, G000-G003, G008, G009 et G042), endocardites (I330, I339), infections intra-abdominales (abcès : K630 ; péritonite : K650 et K659 ; cholécystite : K810, K818 et K819 ; cholangite : K830), infection des os et des articulations (arthrite : M000-M002, M008 et M009 ; spondylodiscite : M462, M463 et M465 ; autres ostéomyélites : M860-M866 et M869), myosite (M600), bactériémies et sepsis d'autres origines (A320, A328, A329, A391-A395, A398, A399, A400-A403, A408, A409, A410-A415, A418, A419, A490-A493, A498, A499, R650 et R651), chocs septiques d'autres origines (R572). Les récurrences d'infection bactérienne sévère ont été considérées car celles-ci sont fréquentes et relèvent d'un nouveau processus pathologique. Le délai minimum entre 2 événements a été fixé à 90 jours pour que le deuxième événement soit considéré comme une récurrence et non la poursuite du premier événement. Comme elles sont davantage liées à des comportements qu'à une immunité altérée, les infections sexuellement transmissibles n'ont pas été prises en compte.

Comme dans l'étude START (O'Connor et al., 2017), la PAC a été considérée comme sévère dans l'analyse principale, qu'elle entraîne ou non une hospitalisation. Pour les autres infections bactériennes, seules celles qui ont entraîné une hospitalisation ont été prises en compte pour ne sélectionner que les événements sévères, même si des facteurs indépendants de la gravité peuvent influencer la décision d'hospitalisation.

7.2.2.2 Validité du diagnostic

Un audit a été réalisé pour vérifier que les cas enregistrés par les cliniciens dans la base de données correspondaient à de véritables infections bactériennes sévères. Parmi 174 dossiers analysés, le diagnostic était confirmé ou probable pour 164 dossiers soit un taux de validation de 94,3% (Table 2).

Table 2. Audit.

Code CIM-10	Libellé	Dossiers analysés	Diagnostic validé	Diagnostic probable	Diagnostic infirmé
Colites					
A01	FIEVRES TYPHOIDE ET PARATYPHOIDE	0			
A02	SALMONELLOSES, NCA	10	9	1	0
A03	SHIGELLOSE	11	8	3	0
A04	INFECT. INTEST. BACT., NCA	10	9	0	1
Infections de la peau et des tissus mous					
A46	ERYSIPELE	11	11	0	0
L02	ABCES CUTANE, FURONCLE ET ANTHRAX	10	9	0	1
Pneumonies aiguës communautaires					
J13++8	PNEUMONIE DUE A STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, NCA ET SAI	10	8	2	0
J14++8	PNEUMOPATHIE DUE A HAEMOPHILUS INFLUENZAE, NCA ET SAI	8	7	1	0
J15	PNEUMOPATHIES BACT., NCA	30	24	3	3
J170	PNEUMOPATHIE AVEC MAL. BACT. CL. AILL.	4	3	1	0
J180	BRONCHOPNEUMOPATHIE, SAI	10	8	1	1
J181	PNEUMOPATHIE LOBAIRE, SAI	10	9	0	1
J188	PNEUMOPATHIES NCA, MICRO-ORG. SAI	10	8	1	1
J189	PNEUMOPATHIE, SAI	20	18	1	1
Infections des voies urinaires					
N10	NEPHRITE TUBULO-INTERST. AIG.	10	9	1	0
N410	PROSTATITE AIG.	10	9	0	1
Total		174	149	15	10

7.2.2.3 *Sélection de la population d'étude dans la FHDH*

Les personnes vivant avec le VIH-1 qui avaient 15 ans ou plus au moment de l'inclusion dans la cohorte ANRS CO4-FHDH et qui ont été suivies entre le 1er Janvier 2006 et le 31 Décembre 2015 ont été incluses. Les PVVIH devaient avoir été suivies dans un centre dans lequel au moins 60% des individus avaient la consommation d'alcool et la consommation de tabac renseignées afin d'éviter un biais de sélection, à savoir une donnée tabac ou alcool renseignée dans le cas où le sujet présente des pathologies particulières. Ces patients devaient avoir eux-mêmes les 2 variables renseignées. Les personnes n'ayant aucune mesure de CD4 ou aucune mesure de la charge virale durant la période d'étude ont été exclues. La période d'étude a été divisée en trois en fonction de l'évolution des recommandations françaises sur le moment d'introduction de la cART, en fonction principalement du taux de CD4 : 2006-2009, traitement à partir de 350 CD4 / mm³ (rapport Yeni 2006) ; 2010-2012, traitement à partir de 500 CD4 / mm³ (rapport Yeni 2010) ; 2013-2015, traitement quel que soit le taux de CD4 (rapport Morlat 2013).

7.2.2.4 *Choix du modèle utilisé*

Plusieurs méthodes statistiques sont disponibles pour analyser les données relatives aux événements récurrents. Andersen et Gill ont proposé une généralisation du modèle de Cox sur la base de la théorie des processus de comptage (Amorim and Cai, 2015 ; Andersen PK and Gill RD, 1982). Pour mémoire, dans le modèle de Cox, la vraisemblance partielle est le produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'événements. Le modèle d'Andersen et Gill nécessite la création d'une variable correspondant au rang des événements. Cette nouvelle variable est utilisée comme un terme de la vraisemblance partielle. Comme pour le modèle de Cox, les estimateurs des paramètres de régression sont obtenus en maximisant la vraisemblance partielle du modèle.

7.2.2.5 *Analyse principale*

7.2.2.5.1 *Variables d'intérêt*

Les variables d'intérêt ont été étudiées en tant que variables dépendantes du temps. La donnée sur la quantité d'alcool consommée quotidiennement a été recueillie par les cliniciens lors de la consultation. Les seuils spécifiés dans la base ont été utilisés, i.e., aucune consommation d'alcool, 1 à 39 g par jour, 40 à 80 g par jour et plus de 80 g par jour, sans différenciation selon le sexe. La catégorie 1 à 39 g par jour a été choisie comme catégorie de référence, cette consommation modérée étant associée à un nombre moindre d'événements cliniques (Carrieri et al., 2014), alors que la catégorie aucune consommation d'alcool comprend aussi bien ceux

n'ayant jamais consommé d'alcool que les anciens buveurs qui restent associés à un nombre élevé d'événements cliniques.

Les comorbidités altérant la fonction neutrophile ont été étudiées par leur nombre, i.e. aucune (référence), 1 et ≥ 2 comorbidités parmi diabète (E100-149), maladie rénale chronique (N180-185, N188, N189 et Z490-492) et cirrhose (K700, K703, K717 et K743-746). Dans l'hypothèse d'un risque plus élevé d'infection bactérienne sévère en cas de cancer, les cancers non liés au SIDA et ceux définissant le SIDA ont été étudiés séparément des autres comorbidités altérant la fonction neutrophile.

7.2.2.5.2 Variables d'ajustement

Le modèle a été ajusté sur la période d'inclusion dans la FHDH codée en ≤ 1997 (référence), 1998-2005, 2006-2015 ; le sexe, l'origine géographique et le groupe de transmission du VIH codés en HSH (référence), Hommes UDIV, femmes UDIV, autres hommes originaires d'Afrique subsaharienne, autres hommes d'autre origine, autres femmes originaires d'Afrique subsaharienne et autres femmes d'autre origine ; l'âge codé en ≤ 35 (référence), 36-50, 51-65, > 65 ; le statut tabagique codé en n'a jamais fumé (référence), ancien fumeur et fumeur actuel ; et les antécédents d'infection bactérienne sévère à l'inclusion codés oui / non (référence). Le modèle a également été ajusté sur des variables dépendant du temps : stade C du CDC hors cancers, hors pneumopathie bactérienne récurrente et hors bactériémie à *Salmonella non typhi* récurrente, codé en oui / non (référence), ; l'indice de masse corporelle codé en $< 18,5$, 18,5-24 (référence), 25-29 et ≥ 30 ; le taux de CD4 codé en ≤ 100 (référence), 101-200, 201-350, 351-500 et > 500 CD4 / mm³ ; et la charge virale VIH codée en ≤ 500 copies / mL (référence) et > 500 copies / mL. Comme les CD4 et la charge virale ont été considérés comme des variables dépendant du temps, il n'a pas été possible d'ajuster sur la prophylaxie par cotrimoxazole ni sur la cART. La prophylaxie par cotrimoxazole est susceptible de réduire le risque d'infection bactérienne sévère (Dworkin et al., 2001). Son initiation dépend du taux de CD4 et son arrêt du taux de CD4 et de la charge virale. Quant à la cART, son effet est pris en compte par la mesure actualisée du taux de CD4 et de la charge virale. Dans ces conditions, l'ajustement sur les variables prophylaxie par cotrimoxazole et cART induirait un biais de confusion dépendant du temps et n'est donc pas recommandé dans cette situation. L'ensemble des variables d'ajustement a fait l'objet d'une analyse univariée. Toutes ces variables ont été incluses *a priori* dans le modèle car elles étaient des facteurs de confusion du lien étudié entre infections bactériennes sévères et consommation élevée d'alcool.

7.2.2.5.3 Analyses de sensibilité

Les PAC ont fait l'objet d'une étude spécifique. Cela a également été le cas pour les PAC ayant conduit à une hospitalisation. Les infections bactériennes sévères hors PAC ont également été étudiées séparément. Une analyse supplémentaire a été effectuée pour chaque comorbidité dichotomisée, diabète (oui / non), maladie rénale chronique (oui / non) et cirrhose (oui / non), au lieu de leur nombre.

7.2.2.6 Analyse complémentaire

L'impact potentiel d'une neutropénie sur le risque d'infection bactérienne sévère a été évalué. Les individus inclus dans cette analyse devaient être suivis dans un centre dans lequel la donnée du taux de neutrophiles était disponible chez au moins 60% des patients. Ces individus devaient avoir eux-mêmes au moins deux résultats de numération des neutrophiles renseignés pendant la période de suivi. Le seuil utilisé était de 750 neutrophiles / μL , les études menées avant l'ère des cART ayant montré que des valeurs inférieures étaient associées à un risque d'hospitalisation pour infection bactérienne chez les PVVIH (Jacobson et al., 1997). Cette variable neutropénie oui / non a été étudiée en tant que variable dépendant du temps.

Dans ce cadre, le modèle a été ajusté sur les mêmes variables que précédemment à l'exception des cancers et des autres comorbidités altérant la fonction neutrophile afin d'éviter un biais de confusion dépendant du temps.

8 RESULTATS

8.1 Résultats sur le risque de LEMP chez les personnes infectées par le VIH dans la cohorte ANRS CO4-FHDH

L'incidence et le risque de LEMP ont été étudiés chez les PVVIH suivies dans la base de données ANRS CO4-FHDH entre 1997 et 2011. L'origine Afrique subsaharienne a été étudiée en tant que potentiel facteur protecteur. Les individus natifs des Caraïbes ou ceux suivis dans un département d'Outre-Mer n'ont pas été inclus car il n'était pas possible de déterminer s'ils étaient d'origine subsaharienne. Les individus présentant une LEMP à l'inclusion n'étaient pas éligibles. L'impact d'un début de la cART de moins de 6 mois a également été étudié, cette fois-ci en ciblant l'analyse sur les individus inclus dans la base ANRS CO4-FHDH après le 1er janvier 1997 et naïfs de cART à l'inclusion. Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour comparer les durées de suivi sans développer la LEMP en fonction des variables explicatives pour calculer les risques relatifs. Parmi les 92 477 PVVIH âgées de plus de 15 ans et suivies entre le 1er Janvier 1997 et 31 Décembre 2011, 555 cas de LEMP ont été identifiés.

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans la revue « Clinical Infectious Diseases » en 2018 :

Melliez H, Mary-Krause M, Bocket L, Guiguet M, Abgrall S, De Truchis P, Katlama C, Martin-Blondel G, Henn A, Revest M, Robineau O, Khuong-Josses M-A, Canestri A, De Castro N, Joly V, Mokhtari S, Risso K, Gasnault J and Costagliola D. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Combined Antiretroviral Therapy Era in the French Hospital Database on HIV (ANRS-CO4). Clin Infect Dis. 2018; 67:275–82.

Au sein de la base ANRS CO4-FHDH, l'incidence de la LEMP a diminué de 1,15 (IC 95%, 0,98-1,31) à 0,49 (IC 95%, 0,37- 0,61) pour 1 000 PA sur la période étudiée. La plupart des LEMP sont survenues chez des individus ayant un taux bas de CD4 et une charge virale non contrôlée. Après prise en compte des différents facteurs de confusion, l'origine africaine n'avait pas d'effet protecteur sur la survenue de LEMP, alors que les individus usagers de drogues par voie intraveineuse étaient exposés à un risque accru. Cette association pourrait être liée à une transmission intraveineuse du *JC virus (JCV)*, hypothèse qui pourrait être étayée par la réalisation d'une étude comparant la séroprévalence du *JCV* dans cette population avec la séroprévalence d'une population témoin. L'initiation de la cART était associée à un surrisque de LEMP dans les 6 premiers mois. Le délai médian entre l'initiation de la cART et les symptômes était de 76 jours (étendue de 4 à 175 jours). Ce délai bref plaide en faveur de lésions préexistantes révélées par la restauration immunitaire.

Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Combination Antiretroviral Therapy Era in the French Hospital Database on Human Immunodeficiency Virus (ANRS-C4)

Hugues Melliez,^{1,2} Murielle Mary-Krause,¹ Laurence Bocket,³ Marguerite Guiguet,¹ Sophie Abgrall,^{1,4} Pierre De Truchis,⁵ Christine Katlama,^{1,6} Guillaume Martin-Blondel,^{7,8} Aurelia Henn,⁹ Matthieu Revest,¹⁰ Olivier Robineau,² Marie-Aude Khuong-Josses,¹¹ Anna Canestri,¹² Nathalie De Castro,¹³ Véronique Joly,¹⁴ Saadia Mokhtari,¹⁵ Karine Risso,¹⁶ Jacques Gasmault,^{17,a} and Dominique Costagliola^{1,a}; for the French Hospital Database on HIV (ANRS-C4)

¹Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, ²Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Hôpital Gustave Dron, Tourcoing, ³Centre de Pathologies-Biologie, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Lille, ⁴Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital Antoine Bécclère, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Clamart, ⁵Unité d'Infectiologie, Hôpital Raymond Poincaré, AP-HP, Garches, ⁶Département des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, ⁷Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse, ⁸Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, INSERM UMR 1043, ⁹Service d'Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil, ¹⁰Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, Rennes, ¹¹Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis, ¹²Service des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Tenon, ¹³Hôpital Saint-Louis, and ¹⁴Hôpital Bichat, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Paris, ¹⁵Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Nord, Marseille, ¹⁶Service d'Infectiologie, Hôpital de l'Archet, Nice, and ¹⁷Service de Médecine Interne, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

Background. Risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in individuals with human immunodeficiency virus (HIV) infection are poorly documented in the era of combination antiretroviral therapy (cART).

Methods. We studied HIV-1-infected individuals aged ≥ 15 years who had no history of PML and were prospectively followed up between 1997 and 2011 in the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4) cohort. Cox models were used to calculate adjusted hazard ratios (HRs), focusing on sub-Saharan origin, suggested to be protective, and recent cART initiation, potentially associated with an increased risk of PML.

Results. PML developed in 555 individuals, in 57 during the first 6 months of cART. From 1997–2000 to 2009–2011, the incidence fell from 1.15 (95% confidence interval [CI], .98–1.31) to 0.49 (.37–.61) per 1000 person-years. Sub-Saharan African origin had no clear influence (HR, 0.80; 95% CI, .58–1.11). Compared with men who have sex with men, injection drug users (IDUs) were at higher risk (HR, 1.80 [95% CI, 1.32–2.45] for male and 1.68 [1.13–2.48] for female IDUs). When IDUs were excluded, hepatitis C virus seropositivity was associated with an increased risk (HR, 1.40; 95% CI, 1.02–1.93). Compared with no cART initiation, initiation <6 months previously was associated with PML onset (HR, 4.91; 95% CI, 2.42–9.95).

Conclusions. Recent cART initiation is associated with an increased risk of PML, as are injection drug use and hepatitis C virus seropositivity. Sub-Saharan African origin had no protective effect.

Keywords. progressive multifocal leukoencephalopathy; geographic origin; combination antiretroviral therapy; injection drug use; hepatitis C virus.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) caused by the human polyomavirus John Cunningham virus (JCV). JCV latently infects 40%–80% of the population worldwide [1–4]. The primary infection is followed by persistent infection in kidney cells and bone marrow B lymphocytes, which serve

as reservoirs [5, 6]. In immunocompromised individuals, the virus can spread to the CNS by using B lymphocytes as vectors, leading to oligodendrocyte infection and apoptosis, multifocal demyelination, and PML [7].

Until the advent of combination antiretroviral therapy (cART) in 1996, PML was an AIDS-defining illness associated with very poor survival [8, 9]. PML is now less frequent and less lethal, but more than half of survivors have neurologic sequelae [10–12]. There is no specific drug therapy for JCV infection. cART is the mainstay of treatment for human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with uncontrolled viral load (VL) [7], even though improvement of the immune status can be responsible for immune reconstitution inflammatory syndrome. PML usually occurs in immunocompromised patients but can also develop in patients with higher levels of

Received 26 October 2017; editorial decision 20 January 2018; accepted 29 January 2018; published online April 4, 2018.

^aJ. G. and D. C. contributed equally to this work.

Correspondence: H. Melliez, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRs 1136), 56 Boul Vincent Auriol BP 335, 75 625 Paris Cedex 13, France (hmelliez@ch-tourcoing.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2018;67(2):275–82

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciy074

CD4⁺ T-cell count after cART initiation and, more rarely, even in treated patients with a fully suppressed VL [13].

PML is also increasingly seen in HIV-uninfected patients receiving humanized antibody-based immunomodulatory drugs, such as natalizumab for multiple sclerosis [14] and rituximab for various disorders [15]. However, as in the HIV-infected population, PML develops in few patients with profound treatment-related cellular immunosuppression, suggesting that other factors, such as individual susceptibility, play a key role [16, 17]. Interestingly, PML is rarely reported in sub-Saharan Africa, pointing to the existence of protective host genetic factors [16, 17]. Alternative explanations include interactions between JCV and geographically specific HIV-1 clades [18], circulation of less virulent JCV strains in Africa [7, 19], competing risks such as tuberculosis, and underdiagnosis or underreporting.

The aims of the current study were to assess the risk of PML in the cART era among HIV-1-infected individuals enrolled in the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4) and to identify risk factors for PML onset. In particular, we determined whether sub-Saharan African origin was protective. We also assessed the impact of a recent cART initiation

PATIENTS AND METHODS

Study Population

FHDH is a hospital-based, open multicenter cohort in which inclusions have been ongoing since 1989 [20]. It includes data on patients managed in 70 general and university hospitals distributed throughout France. Individuals are eligible if they have documented HIV type 1 or 2 infection and give their written informed consent to participate. Data are collected prospectively by trained research assistants on standardized forms, including demographic characteristics, biological markers such as the CD4⁺ T-cell count and plasma HIV RNA load, the date and type of AIDS-defining and non-AIDS events, antiretroviral treatment, and date and causes of death.

The FHDH project was approved by the French computer watchdog authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) on 27 November 1991 (*Journal Officiel*, 17 January 1992). For this study, patients were selected were >15 years old and had HIV-1 infection, no past or current history of PML, and 1 baseline CD4⁺ T-cell count analysis, defined as the first count after 1 January 1997. In addition, patients originating from the Caribbean region and those followed up in French overseas territories were not eligible, because their African/non-African origin was not known. We restricted this analysis to individuals with ≥ 1 CD4⁺ T-cell count and 1 VL determination between baseline and PML diagnosis, death, the last follow-up visit, or 31 December 2011, whichever occurred first.

PML is usually diagnosed on the basis of JCV polymerase chain reaction (PCR) positivity with cerebrospinal fluid and compatible findings at brain magnetic resonance (MR) imaging.

Gasnault et al [21] have shown elsewhere that cases recorded by the clinicians in the database correspond to true PML.

Statistical Analysis

Demographic characteristics, laboratory values, and cART use were compared at inclusion in the study, that is, at baseline, defined as the date of the first CD4⁺ T-cell count after 1 January 1997, between individuals of sub-Saharan African origin and individuals of other origins, and at PML diagnosis between individuals in whom PML developed without prior cART exposure, within 6 months of cART initiation, or >6 months after cART initiation.

For these comparisons, we used Fisher exact test or the χ^2 test for categorical variables, and the Kruskal-Wallis test for continuous variables. The incidence rate of PML per 1000 person-years of follow-up (PYFU) was calculated for 4 calendar periods, defined according to antiretroviral drug availability in France, as follows: 1997–2000 (mainly protease inhibitor [PI]-containing regimens), 2001–2004 (PI- or nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor [NNRTI]-containing regimens), 2005–2008 (extensive use of nucleoside reverse-transcriptase inhibitors [NRTIs] with less mitochondrial toxicity), and 2009–2011 (use of integrase inhibitors and of single-tablet regimens). Changes in incidence rates were tested for significance by means of Poisson regression analysis. In addition, the incidence rate for the pre-cART period 1992–1996 was calculated for guidance.

First, sub-Saharan African origin was studied as a potential protective factor for PML in univariable and multivariable analyses. We used Cox models to calculate hazard ratios (HRs), adjusted for the period of FHDH inclusion, sex, the HIV transmission group, and age at baseline. HRs were also adjusted for AIDS status, current CD4⁺ T-cell count, and current VL, considered as time-dependent covariates. Because 65% of the individuals with hepatitis C virus (HCV) coinfection (ie, positive HCV serostatus) were injection drug users (IDUs), we conducted 2 sensitivity analyses to distinguish the influence of IDU status from that of HCV coinfection. First, HCV-coinfected individuals were studied after exclusion of the IDUs. Second, IDUs were studied after exclusion of the coinfecting individuals.

In a second part of the work, we focused on individuals included in the FHDH after 1 January 1997 and who were antiretroviral therapy naive at baseline, to study cART initiation <6 months before PML onset and avoid a survival bias. cART was defined as a regimen consisting of 2 NRTIs plus 1 PI, 1 NNRTI, or 1 integrase inhibitor; 1 PI plus 1 NNRTI; 2 PIs; or 3 NRTIs. The analysis ignored subsequent treatment changes, including interruptions and cessations. In this analysis, we adjusted for the period of FHDH inclusion, sex, and the HIV transmission group, age, CD4⁺ T-cell count, and AIDS status at baseline. To avoid time-dependent confounding, this model was not adjusted for current CD4⁺ T-cell count or current VL. cART initiation ≤ 6 or > 6 months previously, compared

with no cART initiation, was considered as a time-dependent covariate. All *P* values are 2 sided. SAS software was used for all statistical analyses (version 9.4; SAS Institute).

RESULTS

Baseline Characteristics

A total of 97 905 individuals in the FHDH cohort met the inclusion criteria for this study. PML had been diagnosed at FHDH inclusion in 154 of these individuals, who were thus excluded from the analysis. Among the remaining individuals, 92 477 participants had ≥ 1 CD4⁺ T-cell count and 1 VL measurement between baseline and the end of follow-up (see [Supplementary Material](#)). [Table 1](#) shows the patients' baseline characteristics. One-third of FHDH inclusions took place before 1997. One-third of participants were men who have sex with men (MSM). Individuals from sub-Saharan African tended to have been enrolled more recently, were more often female, were less frequently coinfecting with HCV, and had lower baseline CD4⁺

T-cell counts than individuals of other origins ([Table 1](#)). Baseline characteristics of patients included in the analysis of the impact of cART initiation are shown in [Supplementary Material](#).

Incidence of PML

During the study period, PML developed in 555 patients, for an overall incidence of 0.80/1000 PYFU (95% confidence interval [CI], .73–.87). As shown in [Figure 1](#), the incidence fell from 1.15 (95% CI, .98–1.31) per 1000 PYFU in 1997–2000 to 0.49 (.37–.61) in 2009–2011, corresponding to a decline of 57% (incidence rate ratio, 0.43; 95% CI, .33–.57). The incidence of PML was 5.0/1000 PYFU (95% CI, 4.6–5.4) in the period 1992–1996.

Patient Characteristics at PML Diagnosis

[Table 2](#) shows characteristics of the individuals with PML, both overall and separately for the 51 cases diagnosed before cART initiation, the 57 cases diagnosed within 6 months of cART initiation, and the 447 cases diagnosed >6 months after cART

Table 1. Characteristics of Patients at Baseline

Characteristic	Patients, No. (%) ^a			<i>P</i> Value ^b
	All Patients (N = 92 477)	Sub-Saharan African Origin (n = 14 091)	Other Origin (n = 78 386)	
Date of FHDH inclusion, median (IQR)	August 1999 (August 1995–March 2005)	November 2003 (May 2000–March 2007)	August 1998 (January 1995–June 2004)	<.001
Date of baseline, median (IQR)	January 2000 (April 1997–April 2005)	November 2003 (June 2000–March 2007)	February 1999 (March 1997–July 2004)	<.001
Age, median (IQR), y	36 (30–43)	33 (28–40)	36 (31–43)	<.001
Sex and transmission group				
MSM	32 688 (35.4)	279 (2.0)	32 409 (41.4)	<.001
Male IDUs	9611 (10.4)	79 (0.6)	9532 (12.2)	
Other men	21 535 (23.3)	4982 (35.4)	16 553 (21.1)	
Female IDUs	3637 (3.9)	36 (0.3)	3601 (4.6)	
Other women	25 006 (27.0)	8715 (61.9)	16 291 (20.8)	
Positive HCV serological status	16 846 (18.2)	770 (5.5)	16 076 (20.5)	<.001
AIDS stage	15 367 (16.6)	2 174 (15.4)	13 193 (16.8)	<.001
Receiving cART	21 327 (23.1)	2 294 (16.3)	19 033 (24.3)	<.001
CD4 ⁺ cell count, median (IQR), cells/ μ L	328 (178–501)	288 (154–448)	336 (182–511)	<.001
CD4 ⁺ cell count, cells/ μ L				
≤ 50	7534 (8.2)	1432 (10.2)	6102 (7.8)	<0.001
>50 to ≤ 100	5693 (6.2)	880 (6.3)	4813 (6.1)	
>100 to ≤ 200	13 422 (14.5)	2 423 (17.2)	10 999 (14.0)	
>200 to ≤ 350	23 188 (25.1)	3 892 (27.6)	19 296 (24.6)	
>350	42 640 (46.1)	5 464 (38.8)	37 176 (47.4)	
VL, median (IQR), copies/mL ^c	13 000 (623–83 100)	13 914 (839–82 900)	13 000 (600–83 100)	.004
VL, copies/mL				
≤ 500	20 150 (23.9)	2 935 (22.2)	17 215 (24.2)	<0.001
>500 to $\leq 10 000$	19 606 (23.2)	3 169 (24.0)	16 437 (23.1)	
>10 000 to $\leq 100 000$	25 922 (30.7)	4 173 (31.6)	21 749 (30.5)	
>100 000	18 764 (22.2)	2 951 (22.3)	15 813 (22.2)	

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; FHDH, French Hospital Database on HIV; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IDUs, injection drug users; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men; VL, viral load.

^aData represent No. (%) of patients unless otherwise specified.

^bComparison between the group of sub-Saharan African origin and the group of other origins. The 2 groups were compared using Fisher exact test or the χ^2 test as appropriate for categorical variables, and the Mann-Whitney *U* test for continuous variables.

^cValues missing for 8035 individuals.

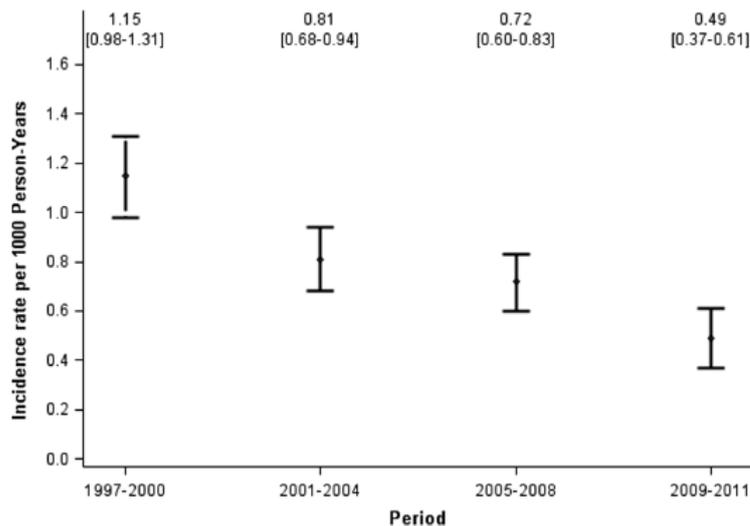


Figure 1. Incidence rate of progressive multifocal leukoencephalopathy per 1000 person-years of follow-up over calendar time. Error bars and parenthetical ranges represent 95% confidence intervals.

initiation. Sixty-one percent of the patients in whom PML developed during follow-up were enrolled in the FHDH before 1997. Patients from sub-Saharan Africa represented only 9% of the PML group, compared with 15% of the total study population. One-third of individuals with PML during follow-up were IDUs, and one-third were MSM. At PML diagnosis, the median CD4⁺ T-cell count was 99/ μ L, and the median VL was 10 120 copies/mL. Forty-eight (9%) of the patients with PML had PML diagnosed after having no FHDH visits for more than a year.

PML was diagnosed in earlier periods among patients with PML developing after a recent cART initiation than in the other 2 groups. They had a lower median VL at PML diagnosis (1019 copies/mL; interquartile range [IQR], 73–15 700 copies/mL). Their CD4⁺ T-cell count and VL at cART initiation, respectively, were 104/ μ L (IQR, 30–195/ μ L) and 108 321 copies/mL (5725–496 634). In this subgroup, the median interval between cART initiation and PML diagnosis was 76 days (95% CI, 45–122 days).

Risk Factors for PML

Of note, the risk of PML was almost twice as high for those included in the FHDH before 1997 as for those included later (HR, 1.94; 95% CI, 1.63–2.31). As shown in Table 3, univariable analysis showed that patients from sub-Saharan Africa had a lower risk of PML than patients of all other origins (HR, 0.67; 95% CI, .50–.90). IDUs, both male and female, had a higher risk of PML than MSM. The risk of PML was 2-fold higher in case of HCV coinfection (HR, 2.16; 95% CI, 1.82–2.57). In multivariable analysis, geographic origin was no longer associated with the risk of PML (HR, 0.80; 95% CI, .58–1.11). Multivariable analysis confirmed the increased risk among IDUs.

We found no independent influence of HCV in the main analysis, which included both the transmission group and HCV

serostatus. In a first sensitivity analysis, after exclusion of the 13 248 IDUs, HCV coinfection was independently associated with an increased risk of PML (HR, 1.40; 95% CI, 1.02–1.93). In a second sensitivity analysis, after exclusion of the 16 846 HCV-coinfected individuals, IDUs remained at a higher risk of PML than MSM (HR, 2.33 [95% CI, 1.53–3.53] for male and 2.44 [1.24–4.79] for female IDUs). The higher the CD4⁺ T-cell count, the lower the risk of PML. VLs >500 copies/mL were associated with a higher risk of PML.

Risk of PML After cART Initiation

In the analysis studying the impact of cART initiation (Figure 2), the risk of PML was higher in patients with cART initiation \leq 6 months previously than in those with no cART exposure (HR, 7.66; 95% CI, 4.03–14.58) in univariable analysis. The risk was higher in those with cART initiation >6 months previously than in those with no cART exposure (HR, 2.14; 95% CI, 1.22–3.74). In multivariable analysis, the risk remained far higher in patients with recent cART initiation than in those with no cART exposure (HR, 4.91; 95% CI, 2.42–9.95). However, cART initiation >6 months previously was no longer associated with the risk of PML after adjustment (HR, 0.87; 95% CI, .46–1.63).

DISCUSSION

This large study of 92 477 patients, including 555 with PML shows that the incidence of PML in the FHDH fell by 57% over a 15-year period during the cART era. After taking potential confounders into account, we found that sub-Saharan African origin had no protective effect on PML. In contrast, cART initiation <6 months previously was associated with an increased risk of PML. IDUs were also at an increased risk of PML, as were HCV-coinfected individuals. These 2 risk factors

Table 2. Patient Characteristics at the Time of Incident Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Diagnosis

Characteristic	Patients With PML, No. (%)				P Value ^b
	All Patients (N = 555)	No cART (n = 51)	cART ≤6 mo (n = 57) ^a	cART >6 mo (n = 447) ^a	
Date of FHDH inclusion, median (IQR)	November 1995 (June 1993–June 1999)	October 1996 (October 1992–August 1999)	April 1999 (November 1994–November 2001)	July 1995 (May 1993–October 1998)	<.001
Date of PML, median (IQR)	January 2003 (February 2000–December 2006)	July 2004 (April 2000–April 2008)	January 2001 (December 1997–October 2003)	June 2003 (May 2000–January 2007)	<.001
Geographic origin					
Other	506 (91.2)	45 (88.2)	55 (96.5)	406 (90.8)	.27
Sub-Saharan Africa	49 (8.8)	6 (11.8)	2 (3.5)	41 (9.2)	
Sex and transmission group					
MSM	158 (28.5)	20 (39.2)	21 (36.8)	116 (26.0)	.18
Male IDUs	148 (26.7)	14 (27.5)	11 (19.3)	123 (27.5)	
Other men	119 (21.4)	10 (19.6)	15 (26.3)	95 (21.3)	
Female IDUs	46 (8.3)	3 (5.9)	4 (7.0)	39 (8.7)	
Other women	84 (15.1)	4 (7.8)	6 (10.5)	74 (16.6)	
Age, median (IQR), y	41 (36–46)	39 (34–45)	40 (36–47)	41 (36–46)	.45
AIDS stage	310 (55.9)	15 (29.4)	23 (40.4)	272 (60.9)	<.001
Positive HCV serological status ^c	202 (36.4)	21 (41.2)	19 (33.3)	161 (36.0)	.53
CD4 ⁺ cell count at PML or last measurement, median (IQR), cells/ μ L ^d	99 (32–226)	152 (83–233)	120 (58–207)	85 (28–226)	.01
Time between last CD4 ⁺ cell count and PML onset, median (IQR), d	0 (0–26)	0 (0–9)	0 (0–20)	0 (0–27)	0.003
Nadir CD4 ⁺ cell count at PML, median (IQR), cells/ μ L	39 (10–118)	157 (78–301)	57 (18–153)	31 (8–90)	<.001
VL at PML or last measurement, median (IQR), copies/mL ^e	10 120 (159–120 000)	58 313 (10 900–160 000)	1 019 (73–15 700)	10 715 (78–132 197)	<.001
Time between last VL and PML onset, median (IQR), d	0 (0–30)	0 (0–30)	6 (0–29)	0 (0–32)	0.072

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; FHDH, French Hospital Database on HIV; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IDUs, injection drug users; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; VL, viral load.

^aData represent No. (%) of patients unless otherwise specified. Patients include individuals in whom PML developed without cART exposure, within 6 months after cART initiation, or >6 months after cART initiation.

^bComparison of the 3 groups, using Fisher exact test or the χ^2 test as appropriate for categorical variables, and the Kruskal-Wallis test for continuous variables.

^cHCV serostatus was collected at FHDH inclusion.

^dValues at PML diagnosis or last measurement within <6 months; values were missing for 41 patients.

^eValues at PML diagnosis or last measurement within <6 months; values were missing for 62 patients.

were not confounded, as shown by the 2 sensitivity analyses. Unsurprisingly, whether after or before cART, most PML occurred in individuals with uncontrolled VLs and low CD4⁺ T-cell counts.

This is the largest study of PML among HIV-infected individuals, with 695 000 person-years of prospective follow-up of a population covering all HIV transmission groups. This study has several limitations, however. First, we had no direct access to JCV PCR and brain MR imaging results in the database, but it should be noted that a FHDH database audit endorsed the accuracy of PML diagnoses [21]. Second, the possibility cannot be excluded that HCV serostatus would be a surrogate for underreporting IDU status.

The incidence of PML was 0.80/1000 PYFU (95% CI, .73–.87) in the cART era period 1997–2011 compared with 5.0/1000 PYFU (4.6–5.4) in the pre-cART period 1992–1996, which perfectly

illustrates the impact of cART advent. In the period spanning 1997 to 2007, the incidence of PML was 0.6/1000 PYFU (95% CI, .4–1.0) in the Swiss cohort study [12], 1.4/1000 PYFU (.9–1.9) in the Danish cohort study [22], and 0.9/1000 PYFU (.8–1.0) in our study. The incidence in the most recent period of our study (2009–2011) was 0.49/1000 PYFU (95% CI, .37–.61), corresponding to a decline of 57% compared with the period 1997–2000. This decrease is probably due at least in part to earlier cART initiation and the use of more effective and simpler cART regimens. Interestingly, this latest incidence rate is lower than that reported among natalizumab-treated patients with multiple sclerosis [14].

Individuals of sub-Saharan African origin were not protected from PML after adjustment for the HIV transmission group and period of FHDH inclusion. Thus, any genetic protection would be small at best (20% risk reduction). The low reported incidence of PML in sub-Saharan African cohorts could be due to

Table 3. Risk Factors for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Risk Factor	Total Patients, No. (N = 92 477)	Patients With PML, No. (n = 555)	Cumulative Probability of PML at 15 y ^a	Estimated HR (95% CI)	
				Univariable Analysis	Multivariable Analysis
Date of FHDH inclusion					
Before 1997	32 246	340	11	1	1
1997–2000	19 505	123	6	0.64 (.52–.78)	0.90 (.73–1.11)
2001–2004	16 761	57	3	0.44 (.33–.58)	0.83 (.62–1.12)
2005–2011	23 965	35	1	0.37 (.26–.52)	0.94 (.65–1.37)
Characteristics at baseline					
Geographic origin					
Other	78 386	506	6	1	1
Sub-Saharan Africa	14 091	49	3	0.67 (.50–.90)	0.80 (.58–1.11)
Sex and transmission group					
MSM	32 688	158	5	1	1
Male IDUs	9 611	148	15	2.98 (2.38–3.72)	1.80 (1.32–2.45)
Other men	21 535	119	6	1.28 (1.01–1.62)	1.05 (.82–1.35)
Female IDUs	3 637	46	13	2.36 (1.70–3.28)	1.68 (1.13–2.48)
Other women	25 006	84	3	0.76 (.58–.99)	0.89 (.67–1.18)
HCV serological status					
Negative	75 631	353	5	1	1
Positive	16 846	202	12	2.16 (1.82–2.57)	1.06 (.81–1.39)
Age, y					
≤30	23 740	118	5	1	1
>30 to ≤35	22 022	176	8	1.53 (1.21–1.93)	1.13 (.89–1.44)
>35 to ≤40	18 308	110	6	1.21 (.93–1.57)	0.95 (.73–1.23)
>40 to ≤50	18 912	106	6	1.21 (.93–1.57)	1.11 (.85–1.45)
>50	9 495	45	5	1.13 (.80–1.59)	1.28 (.89–1.82)
Time-dependent covariables					
AIDS stage					
No	1	1
Yes	4.46 (3.77–5.28)	1.86 (1.55–2.23)
CD4⁺ cell count, cells/μL					
≤50	1	1
>50 to ≤100	0.39 (.30–.51)	0.46 (.35–.60)
>100 to ≤200	0.14 (.11–.18)	0.19 (.15–.25)
>200 to ≤350	0.05 (.04–.07)	0.09 (.07–.11)
>350	0.02 (.01–.02)	0.03 (.02–.04)
VL, copies/mL					
≤500	1	1
>500	3.92 (3.24–4.73)	1.87 (1.53–2.29)

Abbreviations: CI, confidence interval; FHDH, French Hospital Database on HIV; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IDUs, injection drug users; MSM, men who have sex with men; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; VL, viral load.

^aCumulative probability of PML onset at 15 years: cumulative probability × 1000. The multivariable analysis included all 92 477 individuals.

competing risks for death. Lack of availability of PCR to detect JCV and of MR imaging may explain underreporting in some sub-Saharan African countries. This underlines the need to reduce the geographic inequalities in the management of HIV-associated opportunistic CNS infections.

Recent cART initiation was associated with an increased risk of PML and accounted for 10% of incident cases. Such individuals in whom PML developed after a recent cART initiation had demographic characteristics similar to those others with PML. Their CD4⁺ T-cell counts at cART initiation were low (median, 104/μL), and their VLs was relatively high (median, 108 321 copies/mL).

The median interval between cART initiation and PML onset was 76 days (range, 4–175 days), close to the median of 85 days (21–390 days) observed in a study of 13 patients with PML after cART initiation [23]. The standard consideration is that replication competent JCV enters the brain at the onset of PML and causes disease [5–7]. The temporal link between cART initiation and PML onset suggests that cART uncovers preclinical PML through immune reconstitution. This hypothesis is in line with what we learned from natalizumab-treated patients with multiple sclerosis [24]. PML in these individuals can have a long presymptomatic course while still being clearly detectable with MR imaging.

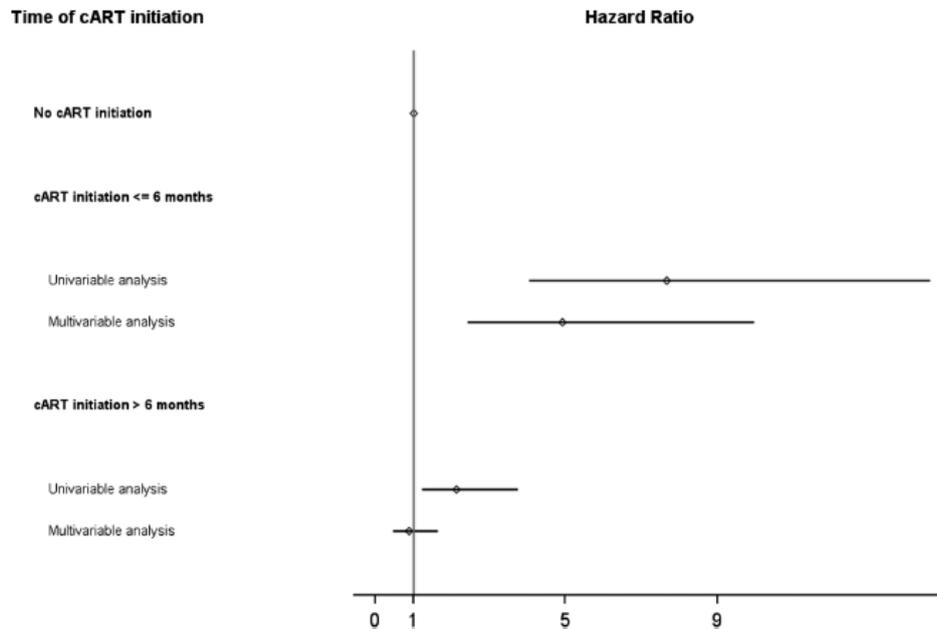


Figure 2. Risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy among individuals who were antiretroviral therapy naive at baseline. Results for the time-dependent covariate combination antiretroviral therapy (cART) initiation ≤ 6 or >6 months previously, compared with no cART initiation (ie, the reference group). We used Cox models to calculate hazard ratios adjusted for the period of inclusion in the French Hospital Database on HIV cohort, sex, the human immunodeficiency virus transmission group, age, CD4⁺ T-cell count, and AIDS status at baseline in this multivariable analysis. Hazard ratios are shown with 95% confidence intervals.

We found a particularly high risk of PML among IDUs, as already noted in the Swiss cohort [12]. Drug toxicity could account for this increased risk. Indeed, opioids could favor PML onset through their suppressive effects on lymphocyte and monocyte function [25]. Findings of neuropathological studies suggest that HIV encephalitis is more frequent in opioid users than in MSM with comparable CD4⁺ T-cell counts [26]. The FHDH database contains no information on current injection drug or cocaine use. It would have been interesting to study the impact of cocaine, which undermines the blood-brain barrier and enhances cell migration to the brain from blood vessels [22]. In synergy with HIV, this could facilitate the passage of B lymphocytes, the JCV “Trojan horse” vector cell, into the brain.

In addition, injection drug use might be a behavioral risk factor for JCV transmission. Ingestion of infected water and food are major modes of JCV transmission [27–29], but the intravenous route might also play a noteworthy role. It would be interesting to study JCV seroprevalence in the IDU population. Differences in adherence to cART are unlikely to explain the observed link between IDU and PML, because the analysis was adjusted for the current CD4⁺ T-cell count and VL. In addition, multivariable analyses in another study have shown that prolonged HIV suppression is as frequent among IDUs in care as in other transmission groups [30].

Our sensitivity analysis excluding IDUs showed that HCV-coinfected individuals were at a particularly high risk of PML. To our knowledge, the potential link between PML onset and HCV,

a neurotropic virus [31], has not previously been studied. HCV belongs to the Flaviviridae family, which includes several well-known neurotropic viruses, such as yellow fever, dengue, and tick-borne encephalitis viruses. The possible impact of HCV infection on cognitive performance is controversial, but HCV seems to be an occasional cause of various CNS disorders [32–34].

Unsurprisingly, most of the individuals with >6 months of therapy in whom PML developed had treatment failure with marked past and current immunodeficiency and inadequate HIV VL control. Adherence to cART was probably the main issue in these individuals. PML onset seems to be favored by HIV replication, independently of the CD4⁺ T-cell count, possibly through HIV Tat protein-mediated activation of JCV replication [35].

In conclusion, over a 15-year period in the cART era, we found that the incidence of PML fell by more than half in the FHDH. Recent cART initiation was associated with a transient increase in the risk of PML diagnosis, probably by revealing preexisting lesions. Sub-Saharan African origin did not seem to protect patients from PML. Interestingly, the risk of PML was particularly high among IDUs and HCV-coinfected individuals. Further studies are needed to explore the possible link between current drug use and PML onset, the seroprevalence of JCV among IDUs, and the role of neurotropic viruses such as HCV in PML onset.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted

materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed SF, et al. JC virus seroprevalence and seroconversion in multiple sclerosis cohort: a Middle-Eastern study. *J Neurol Sci* **2016**; 360:61–5.
2. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Plavina T, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol* **2014**; 21:299–304.
3. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* **2003**; 71:115–23.
4. Viscidi RP, Khanna N, Tan CS, et al. JC virus antibody and viremia as predictors of progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:711–5.
5. Grabowski MK, Viscidi RP, Margolick JB, Jacobson LP, Shah KV. Investigation of pre-diagnostic virological markers for progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Virol* **2009**; 81:1140–50.
6. Tan CS, Dezube BJ, Bhargava P, et al. Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients: implications for viral latency and neurotropic transformation. *J Infect Dis* **2009**; 199:881–8.
7. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* **2012**; 25:471–506.
8. Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, et al. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol* **1989**; 77:379–90.
9. Petito CK, Cho ES, Lemann W, Navia BA, Price RW. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol* **1986**; 45:635–46.
10. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al; ANRS 125 Trial Team. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* **2011**; 6:e20967.
11. Tassie JM, Gasnault J, Bentata M, et al; Clinical Epidemiology Group; French Hospital Database on HIV. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. *AIDS* **1999**; 13:1881–7.
12. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al; Swiss HIV Cohort Study. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1459–66.
13. Sidhu N, McCutchan JA. Unmasking of PML by HAART: unusual clinical features and the role of IRIS. *J Neuroimmunol* **2010**; 219:100–4.
14. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* **2012**; 366:1870–80.
15. Vermeer NS, Straus SM, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: lessons learned from contrasting natalizumab and rituximab. *Clin Pharmacol Ther* **2015**; 98:542–50.
16. Hatchwell E. Is there a (host) genetic predisposition to progressive multifocal leukoencephalopathy? *Front Immunol* **2015**; 6:216.
17. Sundqvist E, Buck D, Warnke C, et al; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leukocyte antigen class II variants. *PLoS Pathog* **2014**; 10:e1004084.
18. Shankar SK, Satishchandra P, Mahadevan A, et al. Low prevalence of progressive multifocal leukoencephalopathy in India and Africa: is there a biological explanation? *J Neurovirol* **2003**; 9:59–67.
19. Dubois V, Moret H, Lafon ME, et al. JC virus genotypes in France: molecular epidemiology and potential significance for progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* **2001**; 183:213–7.
20. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, et al. Cohort profile: French hospital database on HIV (FHHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* **2014**; 43:1425–36.
21. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* **1999**; 5:421–9.
22. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* **2009**; 199:77–83.
23. Sainz-de-la-Maza S, Casado JL, Perez-Elias MJ, et al. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur J Neurol* **2016**; 23:919–25.
24. Phan-Ba R, Belachew S, Outteryck O, et al. The earlier, the smaller, the better for natalizumab-associated PML: in MRI vigilance veritas? *Neurology* **2012**; 79:1067–9.
25. Nair MP, Schwartz SA, Polasani R, Hou J, Sweet A, Chadha KC. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes. *Clin Diagn Lab Immunol* **1997**; 4:127–32.
26. Bell JE, Brettell RP, Chiswick A, Simmonds P. HIV encephalitis, proviral load and dementia in drug users and homosexuals with AIDS. Effect of neocortical involvement. *Brain* **1998**; 121:2043–52.
27. Bofill-Mas S, Formiga-Cruz M, Clemente-Casares P, Calafell F, Girones R. Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J Virol* **2001**; 75:10290–9.
28. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, Durham LC, Major EO. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol* **1998**; 72:9918–23.
29. Sabath BF, Major EO. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* **2002**; 186:S180–6.
30. Protopopescu C, Carrieri MP, Raffi F, et al; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Brief report: prolonged viral suppression over a 12-year follow-up of HIV-infected patients: the persistent impact of adherence at 4 months after initiation of combined antiretroviral therapy in the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2017**; 74:293–7.
31. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* **2009**; 83:1312–9.
32. Bolay H, Söylemezoğlu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg* **1996**; 98:305–8.
33. Caudai C, Maimone D, Almi P, et al. The potential role of hepatitis C virus in the pathogenesis of the neurological syndrome in chronic hepatitis C. *Gut* **1997**; 41:411–2.
34. Fujita H, Chuganji Y, Yaginuma M, Momoi M, Tanaka T. Case report: acute encephalitis immediately prior to acute onset of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* **1999**; 14:1129–31.
35. Stettner MR, Nance JA, Wright CA, et al. SMAD proteins of oligodendroglial cells regulate transcription of JC virus early and late genes coordinately with the Tat protein of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* **2009**; 90:2005–14.

8.2 Résultats sur le risque d'infection bactérienne sévère chez les personnes infectées par le VIH dans la cohorte ANRS CO4-FHDH

L'incidence et le risque d'infection bactérienne sévère ont été étudiés chez les PVVIH suivies dans la base de données ANRS CO4-FHDH entre 2005 et 2015. La consommation élevée d'alcool et les comorbidités altérant la fonction neutrophile telles que le diabète, la maladie rénale chronique, la cirrhose et les cancers, ont été étudiées en tant que potentiels facteurs de risque. Seuls les centres où les données sur la consommation d'alcool et de tabac étaient recueillies chez au moins 60% des individus étaient inclus afin d'éviter de sélectionner des individus présentant des pathologies particulières. Parmi les PVVIH suivies dans ces centres, seules celles qui avaient une donnée renseignée pour la consommation d'alcool et de tabac étaient éligibles. Comme l'objectif était de prendre en compte l'ensemble des événements et pas seulement le premier, le modèle d'Andersen et Gill, une généralisation du modèle de Cox permettant de prendre en compte les événements récurrents, a été utilisé. Chez 25 795 PVVIH âgées de plus de 15 ans et suivies entre le 1er Janvier 2005 et 31 Décembre 2015, 1 414 participants ont développé 1 132 pneumonies aiguës communautaires (PAC), dont 248 épisodes récurrents, et 751 autres infections bactériennes sévères, dont 86 épisodes récurrents, soit au total 1 883 infections bactériennes sévères.

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans la revue « The Journal of Infectious Diseases » en 2020 :

Melliez H, Mary-Krause M, Guiguet M, Carrieri P, Abgrall S, Enel P, Gallien S, Duval X, Duvivier C, Pavie J, Siguier M, Freire-Maresca A, Tattevin P, Costagliola D. Risk of severe bacterial infection in people living with HIV infection in the cART era. *J Infect Dis.* 2020; 222:765-776.

Au sein de la base ANRS CO4-FHDH, l'incidence des infections bactériennes sévères a diminué de 13,2 pour 1 000 PA (IC 95%, 12,3-14,1) à 7,1 pour 1 000 PA (IC 95%, 6,3-7,8) entre 2005 et 2015. Après prise en compte des différents facteurs de confusion dont la cirrhose, une consommation élevée d'alcool était associée à un risque accru d'infection bactérienne sévère. Ce risque était augmenté de 30% (IC 95%, 10-70%) en cas de consommation quotidienne d'alcool de 40 à 80 g, et de 60% (IC 95%, 20-110%) en cas de consommation supérieure à 80 g par jour, en comparaison avec une consommation modérée inférieure à 40 g par jour. Ce sur-risque pourrait s'expliquer par l'effet immunosuppresseur de l'alcool.

Les fumeurs actuels avaient un risque augmenté de 40% (IC 95%, 10-70%) de développer une pneumonie aiguë (PAC) en comparaison avec les individus n'ayant jamais fumé. En ce qui concerne les autres infections bactériennes sévères, le risque était augmenté de 30% (IC 95%, 0-60%) chez les fumeurs actuels. Ce sur-risque plus inattendu pourrait s'expliquer par des niveaux d'activation et d'épuisement immunitaire plus élevés chez les fumeurs.

Le risque d'infection bactérienne sévère était augmenté de 20% (IC 95%, 0-40%) en présence d'une comorbidité altérant la fonction neutrophile parmi diabète, maladie rénale chronique et cirrhose, et de 130% (IC 95%, 60-240%) en présence d'au moins deux de ces comorbidités. Le diabète était associé à une augmentation du risque d'infection bactérienne sévère de 20% (IC 95%, 0-50%), la maladie rénale chronique de 40% (IC 95%, 10-80%) et la cirrhose de 30% (IC 95%, 0-70%). Les cancers ne classant pas SIDA étaient associés à une augmentation du risque de 100% (IC 95%, 60-140%), ce risque était augmenté de 40% (IC 95%, 20-170%) en cas de cancer lié au SIDA. Bien que plusieurs mécanismes soient probablement intriqués, la dysfonction neutrophile joue probablement un rôle central dans ces augmentations de risque. Comme pour l'alcool et le tabac, ces associations étaient mises en évidence aussi bien pour les PAC que pour les autres infections bactériennes sévères. Les PVVIH présentant une dépendance au tabac ou à l'alcool, ainsi que ceux présentant une comorbidité altérant la fonction neutrophile doivent bénéficier d'un suivi plus rapproché.

Risk of Severe Bacterial Infection in People Living Human Immunodeficiency Virus Infection in the Combined Antiretroviral Therapy Era

Hugues Melliez,^{1,2,3} Murielle Mary-Krause,¹ Marguerite Guiguet,¹ Patrizia Carrieri,^{4,5} Sophie Abgrall,^{1,6} Patricia Enel,⁷ Sébastien Gallien,⁸ Xavier Duval,⁹ Claudine Duvivier,¹⁰ Juliette Pavie,¹¹ Martin Siguier,¹² Anaenza Freire-Maresca,¹³ Pierre Tattevin,^{14,15} and Dominique Costagliola¹; on behalf of the French Hospital Database on HIV (ANRS C04 FHDH)

¹Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France, ²Hôpital Gustave Dron, Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Tourcoing, France, ³Hôpital de la Région de Saint-Omer, Service de Médecine Interne, Helfaut, France, ⁴Aix Marseille University, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France, ⁵ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France, ⁶Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Antoine Béchère, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Clamart, France, ⁷Hôpital de la Conception, Service d'Information Médicale, Marseille, France, ⁸AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service d'Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, Créteil, France, ⁹AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France, ¹⁰Institut Pasteur, Centre Médical de l'Institut Pasteur, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Paris, France, ¹¹AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Immunologie Clinique, Paris, France, ¹²AP-HP, Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-Louis, Paris, France, ¹³AP-HP, Service de Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France, ¹⁴Hôpital Pontchaillou, Service de des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Rennes, France

Background. Severe bacterial infections are the first cause of morbidity in people with human immunodeficiency virus (PWH). We aimed to assess their incidence and to analyze their determinants.

Methods. We studied human immunodeficiency virus (HIV)-1-infected individuals aged at least 15 years and prospectively followed between 2006 and 2015 in the French Hospital Database on HIV. The Andersen and Gill model was used to calculate the adjusted hazard ratios (HRs), focusing on heavy alcohol use and neutrophil function-altering comorbidities.

Results. Of 25 795 participants, 1414 developed 1883 severe bacterial infections. Between 2006 and 2009 and 2013 and 2015, the incidence fell from 13.2 (95% confidence interval [CI], 12.3–14.1) to 7.1 (95% CI, 6.3–7.8) per 1000 person-years. Heavy alcohol use was associated with an increased risk of severe bacterial infection (HR = 1.3, 95% CI = 1.1–1.7 for 40–80 g/day and HR = 1.6, 95% CI = 1.2–2.1 for >80 g/day), as were diabetes, chronic kidney disease, and end-stage liver disease (HR = 1.2, 95% CI = 1.0–1.4 when 1 comorbidity; HR = 2.3, 95% CI = 1.6–3.4 when more than 1 comorbidity), and nonacquired immune deficiency syndrome-defining malignancy (HR = 2.0; 95% CI, 1.6–2.4).

Conclusions. Heavy alcohol use was associated with an increased risk of severe bacterial infection, as were neutrophil function-altering comorbidities. Controlled-drinking approaches should be promoted and comorbidity management should be strengthened in PWH.

Keywords. AIDS-defining malignancy; chronic kidney disease; diabetes; HIV; liver disease.

Despite the advent of combined antiretroviral therapy (cART) in 1996, people with human immunodeficiency virus (PWH) remain at higher risk for severe bacterial infections [1–4]. Non-acquired immune deficiency syndrome (AIDS) bacterial infections are the leading cause of hospitalization of PWH, both in low-income and high-income countries [3, 5]. Community-acquired pneumonia (CAP), with *Streptococcus pneumoniae* as the primary pathogen, is still more common in PWH than in the general population [1, 2, 6], and this also applies to

nontyphoidal *Salmonella* infections in low-income countries [7]. Although early initiation of cART reduces the risk of bacterial infection [3], other risk factors may play a role in the increased incidence of bacterial infections in PWH, including intravenous drug use (IVDU), prior AIDS, a low CD4⁺ T-cell count, and smoking [1, 3, 4].

Other factors may increase the risk by affecting immunity. Alcohol can alter innate and adaptive immunity [8, 9]. Individuals with heavy alcohol use seem to be at increased risk for CAP. This applies to PWH as well as to the general population [10–12]. The risk of other severe bacterial infections in heavy drinkers remains to be characterized. Heavy alcohol use could act in synergy with HIV and increase the risk of severe bacterial infection.

In the general population, diabetes is associated with an increased risk of urinary tract infections and of osteomyelitis [10, 13]. An association between bacterial infection with both chronic kidney disease (CKD) and end-stage liver disease

Received 13 December 2019; editorial decision 26 March 2020; accepted 1 April 2020; published online April 7, 2020.

Correspondence: Hugues Melliez, MD, Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), 56 Boulevard Vincent Auriol-CS 81393, 75 646 Paris cedex 13, France (hugues.melliez@outlook.fr).

The Journal of Infectious Diseases® 2020;XX:1–12

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/infdis/jiaa154

(ESLD) is suspected, although with a low level of evidence, except in the case of spontaneous bacterial peritonitis and ESLD, where the link is certain [14]. These comorbidities have been linked to neutrophil dysfunction [15–17]. In the case of malignancy, the bone marrow maturation of neutrophil is disturbed by the underlying disease and by its therapy [18]. Neutrophil function plays a major role in the control of bacterial infections [19, 20]. In synergy with human immunodeficiency virus (HIV), these comorbidities could increase their risk [21, 22].

The aim of this study was to assess the incidence of severe bacterial infections, excluding mycobacterial infections, among PWH in the modern cART era, using the large prospective cohort in the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4-FHDH), and to analyze their determinants, focusing on heavy alcohol use and neutrophil function-altering comorbidities.

PATIENTS AND METHODS

Study Population

French Hospital Database on HIV (FHDH) is a hospital-based, observational, multicenter cohort that was initiated in 1989 [23]. It includes data on patients managed at 126 general and university hospitals across France. Individuals are eligible if they have documented HIV-1 or HIV-2 infection and give their written informed consent to participate. Data are collected prospectively by trained research assistants on standardized forms, including demographic characteristics, biological markers, such as the neutrophil count, the CD4 count, and the plasma HIV viral load (VL), the date and type of AIDS- and non-AIDS defining events, comorbidities using the *International Classification of Diseases, 10th Revision*, antiretroviral treatment, and date and cause of death. The FHDH project was approved by the French data protection agency (CNIL, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). For this study, we included only hospitals where data on alcohol use, but also tobacco use, were collected in at least 60% of the individuals, because heavy drinkers are often smokers. The amount of alcohol consumed was estimated at each visit. Tobacco smoking status was only specified at enrollment in the database. Patients were selected if they were ≥ 15 years of age at baseline and had HIV-1 infection, available data on alcohol and tobacco use, 1 baseline CD4 count, defined as the first measurement available after January, 1, 2006, and at least 1 CD4 count and 1 plasma VL determinations during follow-up times. These follow-up times started from the baseline CD4 count as defined above and ended on the last follow-up visit, death, or December, 31, 2015, whichever occurred first.

We focused on severe bacterial infections. Because they are more related to behaviors than altered immunity, sexually transmitted infections were excluded. The following bacterial infection were considered: CAP (J13–J15, J180–J182, J188, and J189), urinary tract infection (pyelonephritis, N10; prostatitis, N410, N412, and N413), skin or skin structure infection

(erysipelas, A46; abscess, L02), bacterial gastroenteritis (typhoid and paratyphoid fevers, A01; other salmonella infections, A02; shigellosis, A03; other bacterial intestinal infections, A04), bacterial meningitis (A321, A390, G000–G003, G008, G009, and G042), endocarditis (I330, I339), intra-abdominal infection (abscess, K630; peritonitis, K650 and K659; cholecystitis, K810, K818, and K819; cholangitis, K830), bone and joint infection (arthritis, M000–M002, M008, and M009; vertebral osteomyelitis, M462, M463, and M465; other osteomyelitis, M860–M866, and M869), and myositis (M600). Finally, bacteremia and sepsis of other origin (A320, A328, A329, A391–A395, A398, A399, A400–A403, A408, A409, A410–A415, A418, A419, A490–A493, A498, A499, R650, and R651) and septic shock of other origin (R572) were considered as events. As in the START study, CAP was considered as severe whether leading to hospitalization or not [3]. For other bacterial infections, only those that were coded as primary diagnosis for hospitalization were taken into account to only select severe events. An audit was performed to check coding accuracy.

Statistical Analysis

Individuals with available data on alcohol and tobacco use were compared with individuals with no data, who could not be included in the analysis. The incidence rate of severe bacterial infections per 1000 person-years of follow-up (PYs), including the first and recurrent episodes, was calculated for 3 calendar periods defined according to major changes in guidelines for initiating cART in France, as follows: 2006–2009, 2010–2012, and 2013–2015. Changes in the incidence rates were tested for significance by Poisson regression analysis.

The quantity of alcohol consumption was collected by clinicians during the visit. We used thresholds specified in the database, which are “no current alcohol use,” “1 to 39 g per day,” “40 to 80 g per day,” or “more than 80 g per day” for both women and men. We chose the 1 to 39 grams per day as the reference category, more likely to accumulate healthy behaviors and generally presenting the best clinical outcomes [24], whereas the “no current alcohol use” category includes ex alcohol users with poorer clinical outcomes. Heavy alcohol use, ie, ≥ 40 grams per day, was studied as a potential risk factor in univariable and multivariable analyses as a time-varying covariate, as was the number of neutrophil function-altering comorbidities. These comorbidities were categorized as none, 1, or at least 2 of the following: diabetes (E100–149), CKD (N180–185, N188, N189, and Z490–492), and ESLD (K700, K703, K717, and K743–746). Assuming a greater risk of bacterial infection in cancers, non-AIDS and AIDS-defining malignancies were studied separately from other neutrophil function-altering comorbidities, as unique-change time-varying covariates. To calculate the hazard ratios (HRs), we used the Andersen and Gill model to account for the lack of independence among the recurrent events. This model, which generalizes the Cox model, analyzes ordered

multiple events by stratification, based on the prior number of events during the follow-up period [25]. The HRs were adjusted for the period of FHDH enrollment, gender, geographical origin, and HIV transmission group, age, tobacco smoking status (never, past, or current smoker), and prior history of severe bacterial infection at baseline. Hazard ratios were also adjusted for AIDS-defining event not malignancy (excluding recurrent pneumonia and recurrent nontyphoidal salmonella septicemia), body mass index (BMI), and current CD4 and VL as time-varying covariates. Because CD4 and VL were accounted for as time-varying covariates, it was not possible to adjust for cotrimoxazole prophylaxis and cART. Cotrimoxazole prophylaxis can reduce the risk of severe bacterial infection [26]. Its initiation depends on CD4 count and its stop on CD4 count and VL [27]. As for cART, its effect for cART is captured by the updated measurement of CD4 count and VL. Under these conditions, cotrimoxazole prophylaxis and cART would be time-dependent confounders, and simultaneous adjustment is not recommended in this situation.

In addition to the general analysis described above, we conducted analyses for specific outcomes: (1) CAP, (2) CAP that led to hospitalization, and (3) severe bacterial infections excluding CAP. An additional analysis was performed for each dichotomized comorbidity, diabetes (yes/no), CKD (yes/no), and ESLD (yes/no), instead of the number of comorbidities.

Finally, we studied the potential impact of neutropenia on the risk of severe bacterial infections as a time-varying covariate. The threshold we used for neutrophils was of 750 cells/ μL , because studies conducted in the pre-cART era showed that lower values were associated with an increased risk of hospitalization for bacterial infection [28]. Individuals were selected if they were followed at a hospital where neutrophil counts were available in at least 60% of patients and if they had at least 2 neutrophil count results available. The HRs were adjusted for the same pattern of variables used in the previous model, except AIDS and non-AIDS malignancies and other neutrophil function-altering comorbidities to avoid time-dependent confounding. All of the *P* values are 2-sided. SAS software was used for all the statistical analyses (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Baseline Characteristics

A total of 33 691 individuals followed at 33 hospitals met the inclusion criteria. Of them, 25 795 (77%) had available data on alcohol and tobacco use and were therefore included in the study. Patients included in the study were enrolled in the FHDH later and were less likely to be infected via drug injection than patients who could not be included (Supplementary Table 1). One quarter of the study participants were enrolled in the FHDH before 1997, one third were men who had sex with men, 5% were heavy drinkers (2% of women and 7% of men), 68% of whom were current smokers and 30% IVDUs, 3% had

at least 1 neutrophil function-altering comorbidity among diabetes, CKD and ESLD, 2% had a history of non-AIDS and 4% of AIDS-defining malignancy, and 5% were obese at baseline (ie, BMI ≥ 30 kg/ m^2) (Table 1).

Incidence of Severe Bacterial Infection

In the audit, on 174 randomly selected events, 164 (94%) diagnoses were validated as certain or probable. The median duration of follow-up was 7.4 years (95% confidence interval [CI], 4.4–9.8). During the study period, 1414 participants developed 1883 severe bacterial infections: 1132 CAP, including 248 recurrent episodes, and 751 other severe bacterial infections, including 86 recurrent episodes (Supplementary Table 2). The overall incidence of severe bacterial infection was 10.7 per 1000 PYs (95% CI, 8.2–9.0). This incidence decreased by 46% between the periods 2006–2009 and 2013–2015 (incidence rate ratio [IRR], 0.54; 95% CI, 0.47–0.60) (Figure 1). The incidence of CAP fell by 56% (IRR, 0.44; 95% CI, 0.37–0.52), whereas the incidence of severe bacterial infections excluding CAP decreased by 30% over time (IRR, 0.70; 95% CI, 0.59–0.85). During the latter period, 4% and 7% of the individuals had CD4 counts $\leq 200/\mu\text{L}$ and VLs >500 copies/mL, respectively, as opposed to 8% and 24% during the first period.

Participants With at Least One Severe Bacterial Infection

Table 2 shows the characteristics of the participants who developed a first event, both overall and separately for the most frequent bacterial infections. There were 236 cases of bacteremia and sepsis of other origin. Because their site of infection was unknown, we decided not to describe this composite group. One third of the patients were enrolled in the FHDH before 1997, more than 20% were IVDUs, 10% were heavy drinkers, 13% had at least 1 neutrophil function-altering comorbidity among diabetes, CKD and ESLD, 8% had a history of non-AIDS, and 10% had a history of AIDS-defining malignancy.

Risk Factors for Severe Bacterial Infection

The results of the univariable and multivariable analyses are shown in Table 3. At the end of follow-up, 9% had at least 1 neutrophil function-altering comorbidity, 5% had a history of non-AIDS, 5% had a history of AIDS-defining malignancy, and 11% were obese. As shown in Figure 2A, after accounting for all the other factors, heavy alcohol use, particularly if >80 g/day, was associated with an increased risk of severe bacterial infection. The number of neutrophil function-altering comorbidities was also associated with an increased risk of severe bacterial infection, especially when more than 1 was present. Both non-AIDS and AIDS-defining malignancy were associated with an increased risk. The risk also increased with age and in cases of previous severe bacterial infection, current smoking, AIDS-defining event not malignancy, low BMI, and uncontrolled VL. A CD4 count $>500/\mu\text{L}$ dramatically decreased the risk.

Table 1. Patient Characteristics at Baseline, ie, the Date of First CD4 Measurement After January 1, 2006

Characteristics	All Patients N = 25 795
Date of FHDH Enrollment	
Median	April 2003
IQR	January 1997–September 2008
Before 1997	6413 (24.9%)
From 1998 to 2005	9742 (37.8%)
From 2006 to 2015	9640 (37.4%)
Characteristics at Baseline	
Sex, Transmission Group, and Origin	
MSM	8143 (31.6%)
Male IVDU	1779 (6.9%)
Female IVDU	667 (2.6%)
Other men Saharan Africa	1980 (7.7%)
Other men other origin	5237 (20.3%)
Other female Saharan Africa	4066 (15.8%)
Other female other origin	3923 (15.2%)
Age (years)	41 (34–48)
≤35	7726 (30.0%)
35 < age ≤50	13 387 (51.9%)
50 < age ≤65	4105 (15.9%)
Age >65	577 (2.2%)
Body Mass Index (kg/m ²)	22.8 (20.9–25.0)
<18.5	2764 (10.7%)
18.5 ≤ BMI <25	17 057 (66.1%)
25 ≤ BMI <30	4691 (18.2%)
BMI ≥30	1283 (5.0%)
Tobacco Use	
Nonsmokers	10 116 (39.2%)
Past smokers	6879 (26.7%)
Current smokers	8800 (34.1%)
Alcohol Use	
No current alcohol use	16 760 (65.0%)
1–39 grams per day	7629 (29.6%)
40–80 grams per day	902 (3.5%)
>80 grams per day	504 (1.9%)
Neutrophil Function-Altering Comorbidities ^a	
0	24 925 (96.6%)
1	837 (3.2%)
≥2	33 (0.1%)
History of non-AIDS-defining malignancy	390 (1.5%)
History of AIDS-defining malignancy	961 (3.7%)
AIDS-defining event not malignancy	4035 (15.6%)
Previous bacterial infection ^b	1997 (7.7%)
Positive HBS antigen	1705 (6.6%)
Positive HCV serological status	3379 (13.1%)
CD4 cell count (/μL)	431 (276–618)
≤100	1913 (7.4%)
100 < CD4 ≤200	2083 (8.1%)
200 < CD4 ≤350	5538 (21.5%)
350 < CD4 ≤500	6125 (23.7%)
CD4 >500	10 136 (39.3%)
CD4/CD8 ratio	0.49 (0.29–0.76)
Nadir CD4 (/μL)	259 (125–428)

Table 1. Continued

Characteristics	All Patients N = 25 795
On cART	
No	10 214 (39.6%)
Yes	15 581 (60.4%)
Viral load (copies/mL) ^c	
≤500	11 132 (75.6%)
>500	3603 (24.4%)

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index; cART, combined antiretroviral therapy; FHDH, French Hospital Database on HIV; HBS, hepatitis B surface; HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range; IVDU, intravenous drug users; MSM, men who have sex with men.

NOTE. Data are numbers (%) of patients or medians (IQRs).

^aComorbidities identified using *International Classification of Diseases, 10th Revision* codes: E100–149 for diabetes; N180–185, N188, N189, and Z490–492 for chronic kidney diseases; and K700, K703, K717, and K743–746 for end-stage liver diseases.

^bAny case of severe bacterial infection before baseline.

^cValues missing for 846 participants (3%).

In additional analyses, heavy alcohol use was associated with the risk of CAP (Figure 2B) (HR = 1.4, 95% CI = 1.1–1.9 for 40–80 g/day and HR = 1.7, 95% CI = 1.2–2.2 for >80 g/day). Similar results were observed (1) with CAP that led to hospitalization and (2) with severe bacterial infections excluding CAP (Figure 2C) (HR = 1.3, 95% CI = .9–1.8 for 40–80 g/day and HR = 1.5, 95% CI = 1.0–2.3 for >80 g/day).

The risk of severe bacterial infection was increased in individuals with neutrophil function-altering comorbidities in all the additional analyses (Figure 2B and C). When each comorbidity was considered separately, the HR was 1.2 (95% CI, 1.0–1.5) for diabetes, 1.4 (95% CI, 1.1–1.8) for CKD, and 1.3 (95% CI, 1.0–1.7) for ESLD. The risk of CAP was associated with low BMI (1.2; 95% CI, 1.0–1.5) (Supplementary Table 3), whereas the risk of severe bacterial infections excluding CAP was associated both with low BMI (1.5; 95% CI, 1.3–1.9) and obesity (1.5; 95% CI, 1.1–1.9) (Supplementary Table 4).

In the study population, 15 324 individuals (59%) met the inclusion criteria for the additional analysis including neutrophil counts. They were enrolled in the FHDH later, were less likely to be infected via drug injection than the patients who could not be included in this analysis, and 160 (1.0%) had a baseline neutrophil count <750 cells/μL (Supplementary Table 5). In 15% of these cases, neutropenia was observed in participants with either ESLD and/or malignancy and/or zidovudine and/or cotrimoxazole and/or pyrimethamine and/or sulfadiazine and/or interferon. In the adjusted analysis, neutropenia was associated with an increased risk of severe bacterial infections, with an HR of 1.7 (95% CI, .9–3.5), whereas heavy alcohol use was still associated with an increased risk.

DISCUSSION

We found that the incidence of severe bacterial infection fell by 46% during the second post-cART decade. This decrease was more pronounced for CAP. After taking the potential confounders into account, heavy alcohol use, particularly if >80 g/day, and neutrophil function-altering comorbidities such as diabetes, CKD, ESLD, and malignancies were associated with an increased risk of severe bacterial infection.

The incidence of first CAP requiring hospitalization was 4.3 per 1000 PYs (95% CI, 3.9–4.7) in the period 2006–2012 compared with 5.4 per 1000 PYs (95% CI, 4.6–6.2) in the EuroSIDA cohort [4]. This slightly lower incidence may be related to lower rates of IVDUs, smoking, and AIDS in the FHDH cohort. In our study, the incidence of CAP fell from 8.4 to 3.7 per 1000 PYs between the periods 2006–2009 and 2013–2015. This decrease may be related to earlier cART initiation and to the use of more effective and simpler cART regimens [6]. During the study period, pneumococcal vaccination in PWH, which is not reliably reported in the FHDH, was mostly based on the 23-valent polysaccharide vaccine, with limited use of the conjugate vaccine in France until recently. Even though its efficacy is probably less than that of the current scheme, this may have contributed to the decline in the incidence [29, 30]. In addition, herd immunity probably followed widespread childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the general population since 2007 in France. The incidence rate of 3.7 per 1000 PYs in 2013–2015 is within the range of incidence

rates observed in cohort studies of adult general populations in resource-rich countries, including France (1.2 to 5.2 per 1000 PYs), even though no direct comparison can be made without accounting for age structure differences [31–34]. The decrease in the incidence of severe bacterial infections excluding CAP was less pronounced. This could be explained by the growing prevalence of comorbidities and obesity.

We found that heavy alcohol use was associated with an increased risk of severe bacterial infection. In the literature, the threshold of heavy alcohol use is often slightly lower for women [35]. In our study, we used the lower threshold specified in the database, which was the same for women and men, ie, ≥ 40 grams per day. It is interesting to note that heavy alcohol use was less common in women, ie, 2% versus 7% of men, but the strength of the association between alcohol abuse and the risk of severe bacterial infection was similar for both genders (data not shown). Alcohol is a well known risk factor for cART interruption [36]. However, low adherence is unlikely to explain the link between alcohol and severe bacterial infection that we observed in our study, because the analysis was adjusted for current CD4 and VL. This link could be explained by a synergistic toxicity of alcohol and HIV on intestinal barrier and on Th17 cells [37]. Furthermore, heavy alcohol use is associated with dental diseases and impaired cough reflex, which increase the risk of pneumonia [38–40]. Heavy drinkers, who are more likely to also be smokers and IVDUs, should be referred to substance use disorder specialists, with adequate access to comprehensive

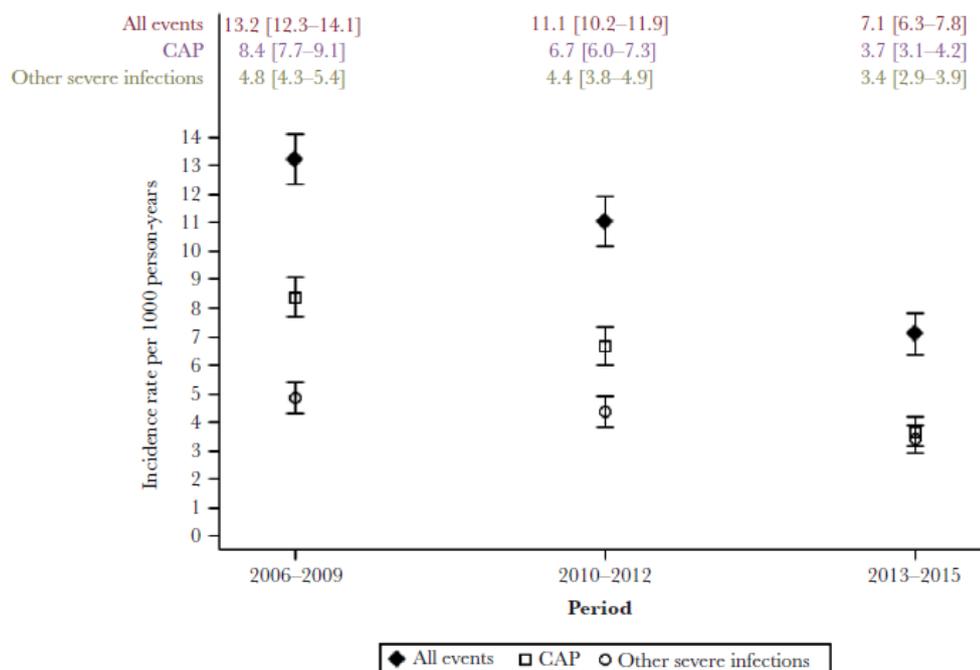


Figure 1. Incidence rate of severe bacterial infections, including first and recurrent episodes per 1000 person-years (95% confidence interval). Abbreviation: CAP, community-acquired pneumonia, leading to hospitalization or not.

Table 2. Patient Characteristics at First Severe Bacterial Infection

	All Severe Bacterial Infections	CAP ^a	Urinary Tract Infection ^b	Skin Infection ^b	Bacterial Gastroenteritis ^b
Characteristics	N = 1414	N = 859	N = 131	N = 99	N = 55
Date of Severe Bacterial Infection					
Median	December 2009	November 2009	August 2010	April 2011	December 2009
IQR	November 2007–April 2012	November 2007–November 2011	December 2007–April 2013	February 2009–November 2013	August 2007–December 2012
Date of FHDH Enrollment					
Median	April 2000	December 1999	April 2002	July 2002	November 1999
IQR	December 1994–January 2006	January 1995–November 2005	March 1995–April 2007	December 1996–February 2007	June 1994–July 2007
Characteristics at Baseline					
Sex, Transmission Group, and Origin					
MSM	309 (21.9%)	166 (19.3%)	21 (16.0%)	26 (26.3%)	18 (32.7%)
Male IVDUs	193 (13.7%)	126 (14.7%)	10 (7.6%)	16 (16.2%)	6 (10.9%)
Female IVDUs	116 (8.2%)	65 (7.6%)	10 (7.6%)	9 (9.1%)	6 (10.9%)
Other males - Saharan Africa	118 (8.4%)	83 (9.7%)	5 (3.8%)	5 (5.1%)	5 (9.1%)
Other males - other origin	322 (22.8%)	206 (24.0%)	30 (22.9%)	19 (19.2%)	7 (12.7%)
Other females - Saharan Africa	171 (12.1%)	98 (11.4%)	29 (22.1%)	13 (13.1%)	5 (9.1%)
Other females - other origin	185 (13.1%)	115 (13.4%)	26 (19.9%)	11 (11.1%)	8 (14.6%)
Age (years)	43 (38–50)	43 (38–51)	42 (35–51)	44 (35–50)	42 (35–47)
Previous bacterial infection ^c	396 (28.0%)	264 (30.7%)	28 (21.4%)	18 (18.2%)	9 (16.4%)
Tobacco Use					
Never smokers	408 (28.9%)	245 (28.5%)	51 (38.9%)	21 (21.2%)	19 (34.6%)
Past smokers	383 (27.1%)	232 (27.0%)	29 (22.1%)	33 (33.3%)	12 (21.8%)
Current smokers	623 (44.1%)	382 (44.5%)	51 (38.9%)	45 (45.5%)	24 (43.6%)
Alcohol Use					
No current alcohol use	903 (63.9%)	534 (62.2%)	96 (73.3%)	62 (62.6%)	36 (65.5%)
1–39 grams per day	373 (26.4%)	226 (26.3%)	26 (19.8%)	30 (30.3%)	17 (30.9%)
40–80 grams per day	78 (5.5%)	56 (6.5%)	4 (3.1%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)
>80 grams per day	60 (4.2%)	43 (5.0%)	5 (3.8%)	3 (3.0%)	2 (3.6%)
Neutrophil Function-Altering Comorbidities^d					
0	1236 (87.4%)	757 (88.1%)	117 (89.3%)	90 (90.9%)	47 (85.5%)
1	155 (11.0%)	92 (10.7%)	12 (9.2%)	7 (7.1%)	7 (12.7%)
≥2	23 (1.6%)	10 (1.2%)	2 (1.5%)	2 (2.0%)	1 (1.8%)
Non-AIDS-defining malignancy	107 (7.6%)	57 (6.6%)	9 (6.9%)	4 (4.0%)	2 (3.6%)
Body mass index (kg/m ²)	22.1 (19.8–25.2)	22.1 (19.7–25.0)	22.3 (19.9–25.5)	23.4 (21.0–26.6)	21.0 (18.5–23.1)
AIDS stage	549 (38.8%)	333 (38.8%)	49 (37.4%)	40 (40.4%)	19 (34.6%)
Positive HBS antigen	123 (8.7%)	82 (9.6%)	8 (6.1%)	6 (6.1%)	2 (3.6%)
Positive HCV serological status	323 (22.8%)	200 (23.3%)	25 (19.1%)	22 (22.2%)	13 (23.6%)
Last Measurements Before Infection^e					
CD4 ⁺ cell count	370 (212–570)	358 (210–558)	394 (226–594)	480 (271–640)	380 (249–504)
CD4/CD8 ratio	0.44 (0.25–0.76)	0.39 (0.23–0.71)	0.53 (0.30–0.91)	0.62 (0.32–0.89)	0.39 (0.26–0.62)
Nadir CD4 (μL)	145 (48–253)	141 (45–250)	167 (37–298)	200 (67–334)	150 (70–248)
On cART					
No	115 (8.1%)	78 (9.1%)	6 (4.6%)	7 (7.1%)	5 (9.1%)
Yes	1299 (91.9%)	781 (90.9%)	125 (95.4%)	92 (92.9%)	50 (90.9%)
Viral Load (copies/mL)^f					
>500	268 (24.6%)	176 (26.6%)	19 (18.6%)	16 (22.2%)	10 (23.8%)
≤500	823 (75.4%)	486 (73.4%)	83 (81.4%)	56 (77.8%)	32 (76.2%)

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index; CAP, community-acquired pneumonia; cART, combined antiretroviral therapy; FHDH, French Hospital Database on HIV; HBS, hepatitis B surface; HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range; IVDUs, intravenous drug users; MSM, men who have sex with men.

NOTE: Data are numbers (%) of participants or medians (IQRs).

^aIncluding 530 cases of CAP that led to hospitalization.

^bThat led to hospitalization for more than 1 day.

^cAny case of severe bacterial infection before baseline.

^dComorbidities identified using *International Classification of Diseases, 10th Revision* codes: E100–149 for diabetes; N180–185, N188, N189, and Z490–492 for chronic kidney diseases; and K700, K703, K717, and K743–746 for end-stage liver diseases.

^eBecause acute bacterial infections are associated with global lymphopenia, we chose to present last measurements instead of CD4 counts at the time of bacterial infection.

^fValue at diagnosis or last measurement <6 months; value missing for 323 individuals (25%).

Table 3. Risk Factors for Severe Bacterial Infection: Andersen and Gill Model

Characteristics	Individuals	Severe Bacterial Infections	Univariable Analysis ^a		Multivariable Analysis ^a	
	N = 25 795	N = 1883	Estimated HRs	95% CI	Estimated HRs	95% CI
Date of FHDH Enrollment						
Before 1997	6413	701	1		1	
From 1998 to 2005	9742	754	0.8	.7–.8	1.0	.9–1.2
From 2006 to 2015	9640	428	0.7	.6–.8	1.1	1.0–1.3
Characteristics at Baseline						
Sex, Transmission Group, and Origin						
MSM	8143	411	1		1	
Male IVDUs	1779	265	2.4	2.0–2.8	1.5	1.3–1.8
Female IVDUs	667	166	3.3	2.7–3.9	2.2	1.8–2.7
Other males - Saharan Africa	1980	151	1.5	1.2–1.8	1.2	1.0–1.5
Other males - other origin	5237	436	1.6	1.3–1.8	1.2	1.0–1.4
Other females - Saharan Africa	4066	223	1.1	.9–1.3	1.3	1.1–1.6
Other females - other origin	3923	231	1.1	1.0–1.3	1.2	1.0–1.4
Age (years)						
≤35	7726	345	1		1	
35 < age ≤50	13 387	1086	1.5	1.3–1.7	1.2	1.1–1.4
50 < age ≤65	4105	367	1.7	1.5–2.0	1.6	1.3–1.9
age >65	577	85	2.8	2.2–3.4	2.7	2.1–3.5
Previous Bacterial Infection^b						
No	23 798	1259	1		1	
Yes	1997	624	3.3	2.9–3.7	2.4	2.1–2.7
Tobacco Use						
Never smokers	10 116	532	1		1	
Past smokers	6879	503	1.2	1.0–1.3	1.1	.9–1.2
Current smokers	8800	848	1.6	1.4–1.8	1.3	1.1–1.5
Time-Varying Covariables^c						
Alcohol Use						
No current alcohol use	16 704	1167	1.1	1.0–1.2	1.0	.9–1.1
1–39 grams per day	7904	508	1		1	
40–80 grams per day	772	117	1.9	1.5–2.3	1.3	1.1–1.7
>80 grams per day	415	91	2.6	2.1–3.2	1.6	1.2–2.1
Neutrophil Function-Altering Comorbidities^d						
0	23 332	1626	1		1	
1	2243	223	1.6	1.4–1.9	1.2	1.0–1.4
≥2	220	34	2.7	1.9–3.8	2.3	1.6–3.4
Non-AIDS-Defining Malignancy						
No	24 530	1729	1		1	
Yes	1265	154	2.6	2.2–3.0	2.0	1.6–2.4
AIDS-Defining Malignancy						
No	24 509	1703	1		1	
Yes	1286	180	1.7	1.4–2.0	1.4	1.2–1.7
AIDS-Defining Event Not Malignancy						
No	20 803	1175	1		1	1
Yes	4492	708	2.1	1.9–2.3	1.4	1.2–2.5
Body Mass Index (kg/m²)						
<18.5	2634	325	1.7	1.5–2.0	1.3	1.2–1.5
18.5 ≤ BMI <25	13 806	1070	1.0		1	
25 ≤ BMI <30	6573	345	0.8	.7–1.0	0.9	.8–1.0
BMI ≥30	2782	143	1.0	.8–1.2	1.1	.9–1.4
CD4 Cell Count (μL)						
≤100	619	226	1		1	
100 < CD4 ≤200	1024	224	0.5	.4–.6	0.6	.5–.7
200 < CD4 ≤350	2984	443	0.3	.3–.4	0.5	.4–.6
350 < CD4 ≤500	4908	400	0.2	.2–.3	0.4	.3–.4

Table 3. Continued

Characteristics	Individuals	Severe Bacterial Infections	Univariable Analysis ^a		Multivariable Analysis ^a	
	N = 25 795	N = 1883	Estimated HRs	95% CI	Estimated HRs	95% CI
CD4 >500	16 260	590	0.1	.1–.2	0.2	.2–.3
Viral Load (copies/mL)						
≤500	23 392	1357	1		1	
>500	2403	526	1.8	1.6–2.0	1.5	1.4–1.7

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index; cART, combination antiretroviral therapy; CI, confidence interval; FHDH, French Hospital Database on HIV; HRs, hazard ratios; IVDUs, intravenous drug users; MSM, men who have sex with men.

NOTES: The multivariable analysis included all 25 795 participants. Data are numbers (%) of individuals.

^aTo calculate the HRs, we used the Andersen and Gill model to account for the lack of independence among the recurrent events. The HRs are given for the global risk of first and recurrent severe bacterial infections.

^bAny case of severe bacterial infection before baseline.

^cPatient characteristics are given at the end of follow-up if no event occurred or before the first severe bacterial infection.

^dComorbidities identified using *International Classification of Diseases, 10th Revision* codes: E100–149 for diabetes; N180–185, N188, N189, and Z490–492 for chronic kidney diseases (CKDs); and K700, K703, K717, and K743–746 for end-stage liver diseases (ESLDs). A total of 2243 participants had 1 comorbidity (948 diabetes, 522 CKD, and 773 ESLD), 210 had 2 comorbidities, and 10 had all 3.

care and interventions for smoking cessation. Cessation therapies should be proposed, and their nutritional, dentition, and vaccination status against influenza and pneumococcal diseases should be checked.

The number of neutrophil function-altering comorbidities was associated with an increased risk of various severe bacterial infections, especially when more than 1 was present. In the EuroSIDA study, 275 severe bacterial non-AIDS infections, including 192 cases of CAP, were described. The HR was 1.4 (95% CI, .9–2.2) for diabetes, which is consistent with our findings. As in our study, CKD was associated with an increased risk, whereas ESLD was not analyzed [4]. We found an HR of 1.3 (95% CI, 1.0–1.7) for ESLD, a condition associated with microbial translocation [17, 41]. Non-AIDS and AIDS-defining malignancies were associated with an increased risk of severe bacterial infection, ie, respectively 2.0 (95% CI, 1.6–2.4) and 1.4 (95% CI, 1.2–2.7). The slightly lower risk in AIDS-defining malignancy may be explained by a probable lower risk in not extended cutaneous Kaposi sarcoma. Preventive strategies should be strengthened for individuals with neutrophil function-altering comorbidities: hygiene measures to reduce the risk of urinary tract infection, treatment of potential entry points for erysipelas, osteomyelitis and bacteremia, influenza, and pneumococcal vaccination.

Human immunodeficiency virus can also induce neutrophil dysfunction and neutropenia [22]. As in the pre-cART era, neutrophil counts <750 cells/μL, regardless of the cause, were associated with an increased risk of severe bacterial infection [28]. However, it is a rare condition in high-income countries, unlike in low-income countries, where zidovudine treatment is still in use [42] and can cause neutropenia, especially when combined with cotrimoxazole prophylaxis [43, 44].

As in previously published studies [1, 3, 4], we also found traditional risk factors of the risk of severe bacterial infection, ie, age >65 years, being IVDU, current smoking, low

BMI, past history of bacterial infections, low CD4 count, and uncontrolled VL.

To the best of our knowledge, this is the largest study of severe bacterial infections among PHW, with 176 000 person-years in a population covering all HIV transmission groups. Nevertheless, several limitations should be mentioned. First, CAP without hospitalization was considered as severe in the main analysis. However, results were not modified in the additional analysis of CAP leading to hospitalization. We used hospital admission as a proxy for severe bacterial infections other than CAP even though hospitalization may be partly decided for social reasons for some of them. Second, each type of bacterial event could have been associated with specific determinants. It might have been preferable to conduct separate analyses. However, even in this very large study, the number of events was too small to permit such analysis, except for CAP. Information on the severity of comorbidities was not collected in the database. The risk of severe bacterial infection may be lower in the case of glycemic control and uncomplicated diabetes and in unadvanced CKD and ESLD. However, we still managed to show an overall increased risk associated with these 3 comorbidities. Finally, opioid prescribing, a risk factor for CAP [45], was not collected in the database. This is a public health issue in the United States but not to the same level in France. Indeed, in 2015, the rate of prescribed opioid-related deaths was of 79 per 1 000 000 in the United States, whereas the rate was only 3 per 1 000 000 in France [46, 47].

CONCLUSIONS

Over a 10-year period during the modern cART era, the incidence of severe bacterial infection has reduced by one half in the FHDH. The decrease was particularly pronounced for CAP. Heavy alcohol use, particularly if >80 g/day, was associated with an increased risk of severe bacterial infection, as were neutrophil function-altering comorbidities, such as diabetes, CKD and

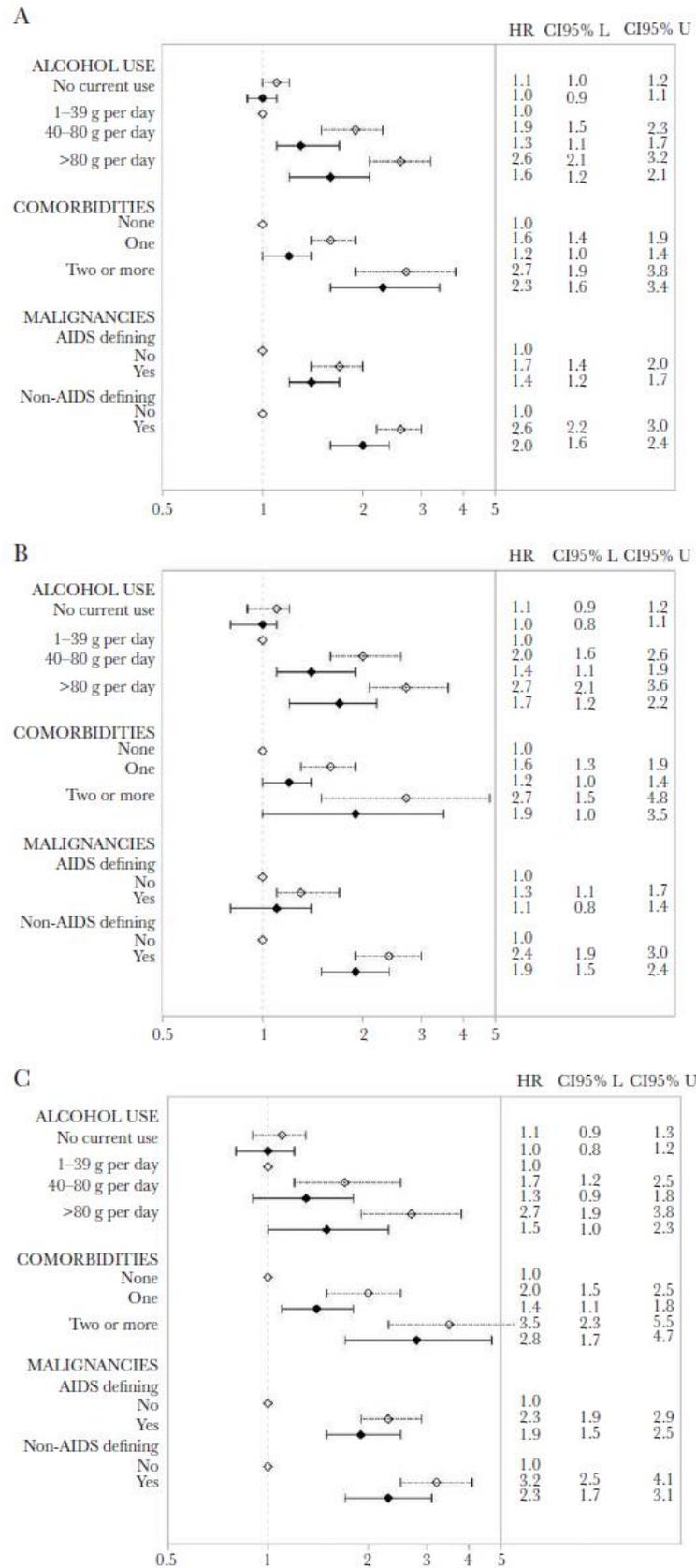


Figure 2. Risk factors for severe bacterial infections. (A) Risk factors for all severe bacterial infections. (B) Risk factors for community-acquired pneumonia (CAP).

Figure 2 Continued. (C) Risk factors for severe bacterial infections excluding CAP. Results for the time-dependent covariates heavy drinking, neutrophil function-altering comorbidities, acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-defining malignancies, ie, Kaposi sarcoma, primary central nervous system lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, and cervical cancer, and non-AIDS-defining malignancies. To calculate the hazard ratios (HRs), we used the Andersen and Gill model, adjusted for the period of the French Hospital Database on HIV inclusion, gender, geographical origin, and the human immunodeficiency virus transmission group, age, tobacco smoking status, and prior history of severe bacterial infection at baseline; and for AIDS-defining event not malignancy (excluding recurrent pneumonia and recurrent nontyphoidal salmonella septicemia), body mass index, current CD4 count, and viral load as time-varying covariates. \diamond , univariable analysis; \blacklozenge , multivariable analysis. CI95% L, 95% confidence interval lower limit; CI95% U, 95% confidence interval upper limit.

ESLD, and malignancies. Together with early cART initiation, controlled substance abuse approaches should be promoted and comorbidity management should be strengthened in the aging HIV population.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *The Journal of Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Financial support. The French Hospital Database on HIV is funded by France Recherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites (ANRS), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), and the French Ministry of Health.

Potential conflict of interests. H. M. has received fees for registration to conferences and travel expenses from Abbvie, BMS, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, and MSD and fees as a consultant for BMS. P. C. has received research grants from MSD on a hepatitis C virus project. S. G. has received fees for lectures and travels from ViiV, MSD, and Gilead and as a consultant to Janssen-Cilag. X. D. reports grants from Pfizer, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPIIF), and INSERM. C. D. has received travel grants, honoraria, or study grants from Bristol-Myers-Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck, and ViiV-Healthcare. M. S. has received registration fees for conferences and travel reimbursement from ViiV Healthcare and Gilead Sciences. A. F.-M. has received fees for travels/congress from BMS, MSD, and Gilead, Janssen-Cilag and as a consultant to Gilead. D. C. has received fees for lectures from Janssen-Cilag, MSD, and Gilead, and as a consultant to Merck Switzerland. Her team has received grants for conducting postmarketing studies for Janssen-Cilag and MSD. All are all unrelated to this study. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Benard A, Mercie P, Alioum A, et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2007. *PLoS One* 2010; 5:e8896.
2. Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:388–95.
3. O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, et al.; INSIGHT START study group. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per μ L: secondary outcome results from a randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2017; 4:e105–12.
4. Sogaard OS, Reekie J, Ristola M, et al. Severe bacterial non-AIDS infections in HIV-positive persons: incidence rates and risk factors. *J Infect* 2013; 66:439–46.
5. Hessamfar M, Colin C, Bruyand M, et al.; GECSA study group. Severe morbidity according to sex in the era of combined antiretroviral therapy: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *PLoS One* 2014; 9:e102671.
6. Yin Z, Rice BD, Waight P, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000–2009. *AIDS* 2012; 26:87–94.
7. Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2007; 45:e60–7.
8. Brown LA, Cook RT, Jerrells TR, et al. Acute and chronic alcohol abuse modulate immunity. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30:1624–31.
9. Thiele GM, Szabo G, Kovacs EJ, Bautista AP, Sosa L, Jerrells TR. Modulation of immunity and viral-host interactions by alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:1897–908.
10. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a systematic review of observational studies. *Respiration* 2017; 94:299–311.
11. de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 129:1219–25.
12. Grau I, Pallares R, Tubau F, et al.; Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165:1533–40.
13. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:510–3.

14. McDonald HI, Thomas SL, Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. *BMJ Open* 2014; 4:e004100.
15. Haag-Weber M, Hörl WH. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia. *Semin Nephrol* 1996; 16:192–201.
16. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15:256–60.
17. Sargenti K, Johansson Å, Bertilsson S, Mattsby-Baltzer I, Klintman D, Kalaitzakis E. Dysfunction of circulating polymorphonuclear leukocytes and monocytes in ambulatory cirrhotics predicts patient outcome. *Dig Dis Sci* 2016; 61:2294–302.
18. Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer* 2017; 16:137.
19. Bennouna S, Bliss SK, Curiel TJ, Denkers EY. Cross-talk in the innate immune system: neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection. *J Immunol* 2003; 171:6052–8.
20. Nauseef WM. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunol Rev* 2007; 219:88–102.
21. Kuritzkes DR. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 2000; 30:256–60.
22. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Yaseen MM, Shabsoug BM. The role of polymorphonuclear neutrophils during HIV-1 infection. *Arch Virol* 2018; 163:1–21.
23. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, et al. Cohort profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; 43:1425–36.
24. Carrieri MP, Protopopescu C, Raffi F, et al.; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Low alcohol consumption as a predictor of higher CD4+ cell count in HIV-treated patients: a french paradox or a proxy of healthy behaviors? The ANRS APROCO-COPILOTE CO-08 cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65:e148–50.
25. Amorim LD, Cai J. Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology. *Int J Epidemiol* 2015; 44:324–33.
26. Dworkin MS, Williamson J, Jones JL, Kaplan JE; Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole for human immunodeficiency virus-infected patients: impact on risk for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001; 33:393–8.
27. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis* 2010; 51:611–9.
28. Jacobson MA, Liu RC, Davies D, Cohen PT. Human immunodeficiency virus disease-related neutropenia and the risk of hospitalization for bacterial infection. *Arch Intern Med* 1997; 157:1825–31.
29. Farmaki PF, Chini MC, Mangafas NM, et al. Immunogenicity and immunological memory induced by the 13-valent pneumococcal conjugate followed by the 23-valent polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2018; 218:26–34.
30. Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1093–100.
31. Partouche H, Lepoutre A, Vaure CBD, Poisson T, Toubiana L, Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect* 2018; 48:389–95.
32. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al.; Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. *J Infect* 2010; 61:364–71.
33. Gulliford MC, Moore MV, Little P, et al. Safety of reduced antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records. *BMJ* 2016; 354:i3410.
34. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J* 2005; 12:139–42.
35. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R; ANRS-Vespa2 Study Group. Behavioral cardiovascular risk factors in HIV-infected people in France: diversity of profiles across groups requires an urgent and tailored preventive approach. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2019; 67:21–31.
36. Robbins GK, Johnson KL, Chang Y, et al. Predicting virologic failure in an HIV clinic. *Clin Infect Dis* 2010; 50:779–86.
37. Asquith M, Pasala S, Engelmann F, et al. Chronic ethanol consumption modulates growth factor release, mucosal cytokine production, and microRNA expression in non-human primates. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38:980–93.
38. Liang Y, Harris FL, Brown LA. Alcohol induced mitochondrial oxidative stress and alveolar macrophage dysfunction. *Biomed Res Int* 2014; 2014:371593.
39. Price ME, Case AJ, Pavlik JA, et al. S-nitrosation of protein phosphatase 1 mediates alcohol-induced ciliary dysfunction. *Sci Rep* 2018; 8:9701.
40. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2019; 380:651–63.

41. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:197–209.
42. Leroi C, Balestre E, Messou E, et al.; IeDEA West Africa collaboration. Incidence of severe neutropenia in HIV-infected people starting antiretroviral therapy in West Africa. *PLoS One* 2017; 12:e0170753.
43. Anglaret X, Chêne G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Cotrimo-CI Study Group. Lancet* 1999; 353:1463–8.
44. Moh R, Danel C, Sorho S, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005; 10:615–24.
45. Edelman EJ, Gordon KS, Crothers K, et al. Association of prescribed opioids with increased risk of community-acquired pneumonia among patients with and without HIV. *JAMA Intern Med* 2019; 179:297–304.
46. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, et al. Prescription opioid analgesic use in France: trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain* 2019; 23:124–34.
47. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1445–52.

9 DISCUSSION GENERALE

Ce travail de thèse s'est intéressé aux infections sévères et à leurs facteurs de risque chez les PVVIH. L'incidence de ces infections a baissé de manière très significative au sein de l'ANRS CO4-FHDH dans la période cART. Comme l'illustre la Table 3, entre 2006 et 2015, une baisse d'incidence a été observée à la fois pour les infections classantes et les infections non classantes.

Table 3. Incidences des infections sévères au sein de l'ANRS CO4-FHDH. 2006 et 2015.

	2006		2015		Réduction d'incidence	
	Incidence pour 1000 PA	IC 95 %	Incidence pour 1000 PA	IC 95 %	%	IC 95 %
Infections opportunistes (IO)						
IO virales						
LEMP	0,6	0,5-0,8	0,2	0,1-0,3	67	55-78
Infections à cytomégalovirus	1,3	1,0-1,6	0,7	0,5-0,9	46	37-55
IO bactériennes						
Tuberculose	3,5	3,1-3,9	1,5	1,3-1,8	57	52-63
Autres mycobactéries	0,8	0,6-1,0	0,2	0,1-0,3	75	65-85
IO fongiques et parasitaires						
Pneumocystose	3,0	2,6-3,4	1,7	1,4-1,9	43	38-49
Cryptococcose	0,5	0,3-0,6	0,3	0,2-0,4	40	26-54
Toxoplasmose	1,6	1,4-1,9	0,7	0,5-0,8	56	49-64
Infections bactériennes sévères*	14,0	12,1-16,0	6,5	5,2-7,8	54	47-61

* Hors infections à mycobactérie et syphilis

Cette diminution d'incidence est probablement due, en grande partie, à un début plus précoce de cART plus efficaces. Selon l'enquête ANRS-VESPA2, plus de 9 patients sur 10 (93%) ont reçu un traitement antirétroviral en 2011, vs. 83% en 2003 (Dray-Spira et al., 2013). Parmi l'ensemble des personnes traitées, 57% avaient plus de 500 CD4 / mm³ et 88% avaient une charge virale contrôlée au seuil de 50 copies / mL. Ces paramètres étaient en net progrès par rapport à 2003, date à laquelle 42% des patients sous traitement avaient plus de 500 CD4 / mm³ tandis que la proportion d'indétectables au seuil de 400 copies était de 78%. La qualité de vie des PVVIH s'est également améliorée grâce à la mise à disposition de traitements mieux tolérés et de prise simplifiée (Sax et al., 2015). Ces modifications de la prise en charge du VIH ont permis de réduire la mortalité (Morlat et al., 2014). L'espérance de vie des PVVIH traitées, ayant une charge virale < 50 copies / mL et des CD4 > 500 / mm³ est aujourd'hui proche de celle de la population générale (Wandeler et al., 2016). Le clinicien doit cependant parfois faire face à des prises en charge complexes qui seront abordées dans la seconde partie de la discussion, après s'être intéressé à l'approche méthodologique.

9.1 Aspects méthodologiques

Plusieurs modèles ont été utilisés au cours de ce travail de thèse. Le modèle des risques proportionnels de Cox, utilisé dans le travail sur la LEMP, est un des modèles de référence, avec la régression de Poisson, pour analyser la survenue d'un événement unique au cours du suivi. L'avantage du modèle de Cox est de prendre en compte les données tronquées ou censurées et d'exprimer le risque instantané de survenue d'un événement en fonction de l'instant t et de facteurs explicatifs. Alors qu'aucune hypothèse n'est faite sur la distribution des durées, c'est-à-dire sur la forme du risque instantané $h(t)$ ou la fonction de survie $S(t)$, l'hypothèse forte sous-jacente au modèle de Cox est l'hypothèse des risques proportionnels, à savoir que le rapport des risques instantanés de 2 individus est indépendant du temps et indépendant du risque de base, qu'on peut traduire par l'effet de chaque covariable est indépendant du temps, impliquant que les résidus sont distribués de la même manière au cours du temps. Une autre hypothèse est celle de la log-linéarité à savoir que le logarithme du risque instantané conditionnel aux covariables est une fonction linéaire.

Alors que le modèle de Cox modélise le délai de survenue d'un événement, la régression de Poisson est un modèle utilisé pour les données de comptage à savoir qu'elle modélise le nombre d'apparition d'un événement dans un laps de temps donné. L'analyse de régression avec la distribution de Poisson comme distribution d'échantillonnage standard est souvent utilisée pour déterminer si les taux d'un événement diffèrent selon un facteur d'exposition (Jahn-Eimermacher, 2008). L'hypothèse forte de la loi de Poisson est que de la variable réponse (ou variable expliquée) suit une distribution de probabilité de Poisson à savoir que l'espérance de la variable réponse est égale à la variance et est égale au paramètre de la loi de Poisson (nombre moyen d'occurrence dans un intervalle de temps fixé). L'adéquation du modèle doit être vérifiée, même si cela est parfois difficile dans la réalité. Les conditions d'adéquation diffèrent selon le modèle utilisé (Table 4).

Quand la question porte sur la survenue d'événements récurrents c'est-à-dire pouvant se produire plusieurs fois pour un même individu, comme dans le travail sur les infections bactériennes sévères, d'autres modèles doivent être utilisés. Les événements récurrents sont courants dans la recherche médicale. Les crises de migraine récurrentes, les crises d'épilepsie et les infections répétées en sont des exemples.

Table 4. Principales caractéristiques des modèles discutés.

	Poisson	Cox	AG	PWP
Adapté aux événements récurrents	OUI	NON	OUI	OUI
Prise en compte du temps qui précède l'événement	NON	OUI	OUI	OUI
Risque estimé à chaque événement selon son rang	NON	Événement unique	NON	OUI
Adéquation du modèle ?	Ajustement du modèle aux données Statistique de Pearson Statistique déviance ANOVA	Proportionnalité des risques A. Validation graphique B. Les résidus	Pas d'analyses des résidus	Pas d'analyses des résidus

AG, Andersen et Gill, PWP, Prentice, Williams et Peterson.

L'analyse de survie peut être appliquée pour prendre en compte non seulement la survenue d'un événement, mais aussi le temps qui l'a précédé. Andersen et Gill ont proposé une généralisation du modèle de Cox. Cette approche est basée sur la théorie des processus de comptage comme la régression de Poisson (Amorim and Cai, 2015 ; Andersen PK and Gill RD, 1982). Ce modèle prend en compte le rang des événements. En utilisant ce modèle, on suppose que le risque d'événements récurrents reste constant quel que soit le nombre d'événements antérieurs. Quand on a affaire à des événements récurrents, la régression de Poisson semble être associée à un taux d'erreur de type I plus élevé que celui de la méthode Andersen-Gill (Jahn-Eimermacher, 2008). Le modèle d'Andersen-Gill, qui semblait donc plus adapté à la question étudiée, a donc été retenu pour l'étude du risque d'infection bactérienne sévère.

Il était raisonnable de supposer que la survenue du premier événement augmente la probabilité d'une récurrence. L'utilisation des modèles dits conditionnels de Prentice, Williams et Peterson (Amorim and Cai, 2015) aurait donc pu aussi être envisagée. Dans ce cas, les analyses ordonnent les événements multiples par stratification, sur la base du nombre d'événements antérieurs survenus pendant la période de suivi (Amorim and Cai, 2015). Les individus sont à risque pour la première strate, mais seuls ceux qui ont un événement dans la strate précédente sont à risque pour la suivante (Table 4). Cependant, dans le travail sur les infections bactériennes, le but n'était pas d'estimer le risque pour chaque événement selon qu'il était le premier, le deuxième, le troisième ..., le choix ne s'est donc pas porté sur ce type de modèle.

9.2 Aspects cliniques

Malgré l'amélioration de la qualité de vie et de l'espérance de vie des PVVIH, il persiste quelques situations délicates à gérer en particulier chez les personnes chez qui la cART est initiée tardivement. C'est le cas de l'IRIS, syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, qui correspond à l'aggravation clinique d'une pathologie sous-jacente, souvent une IO, forme paradoxale, ou sa révélation, forme démasquée, dans les premiers mois de cART. Certains facteurs de risque ont été identifiés comme un taux de CD4 bas (Lawn et al., 2007 ; Lortholary et al., 2005). Dans le cas des PVVIH pris en charge pour une tuberculose, une cryptococcose ou une LEMP, un IRIS, dans sa forme paradoxale, survient respectivement dans 18 à 42% (Marais et al., 2013), 8% à 31% (Lortholary et al., 2005) et 16% des cas (Muller et al., 2010). La gravité de l'IRIS est surtout liée aux localisations cérébrales (Bahr et al., 2013). Les IRIS survenant au cours des cryptococcoses et au cours des tuberculoses méningées sont associés à une forte mortalité, respectivement 21 et 30% (Bahr et al., 2013). Le risque de décès lié à une LEMP survenant dans les 6 premiers mois de cART, pouvant correspondre à une forme démasquée d'IRIS, est identique au risque de décès lié à une LEMP survenant au-delà de 6 mois de cART, respectivement, $RRa (IC\ 95\%) = 9,4 (IC\ 95\%, 5,9-15,0)$ et $10,0 (IC\ 95\%, 6,7-14,9)$ (Mocroft et al., 2009). Ce risque de décès reste élevé. Pour mémoire, la probabilité de survie après une LEMP et la survie sans séquelles neurologiques ne sont que de 75% et 28% à 1 an (Gasnault et al., 2011).

L'IRIS ayant le plus souvent un pronostic spontanément favorable, tous les IRIS ne nécessitent pas de traitement. Une corticothérapie est recommandée dans les IRIS graves liées aux mycobactéries et aux mycoses systémiques (rapport Morlat, 2018). Dans les IRIS sans critère de gravité chez les PVVIH ayant développé une tuberculose, la corticothérapie a montré un impact sur la durée des manifestations cliniques et d'hospitalisation, dans un essai prospectif randomisé contre placebo, et peut être proposée (Meintjes et al., 2010). Chez les PVVIH présentant un IRIS dans le cadre d'une LEMP, la corticothérapie n'est recommandée que dans les formes avec effet de masse (rapport Morlat, 2018). Sa place exacte reste cependant à définir dans les formes moins sévères (Fournier et al., 2017).

Quelle que soit la cause de l'IRIS, la suspension de la cART n'est discutée qu'en cas d'engagement du pronostic vital. Dans un contexte de méningite à BK ou à cryptocoque, l'introduction de la cART doit être décalée pour permettre aux antituberculeux et aux antifongiques de diminuer la charge bactérienne et fongique, et permettre de limiter le risque d'IRIS (Boulware et al., 2014 ; Torok et al., 2011). Au contraire, en cas de LEMP, l'introduction

de la cART ne doit pas être retardée pour restaurer, au moins partiellement, l'immunité et permettre le contrôle de la réplication du *JCV*.

Dans ce travail de thèse, un début de la cART de moins de 6 mois a été associé à un risque accru de LEMP par rapport à l'absence d'initiation de la cART, RRa de 4,9 (IC 95%, 2,4-9,9). Dans cette situation, qui représentait 10% des cas de LEMP, le délai médian entre le début de la cART et la survenue de la LEMP a été de 76 jours (de 4 à 175 jours). Ce délai relativement court est en faveur de lésions préexistantes et d'une révélation clinique liée à la restauration immunitaire. Cette hypothèse est renforcée par ce que nous avons appris des cas de LEMP survenus chez les individus souffrant de sclérose en plaques traités par natalizumab (Phan-Ba et al., 2012). Les lésions de LEMP étaient souvent présentes en IRM avant l'apparition de signes cliniques francs. La réalisation systématique d'une IRM cérébrale avant le début de la cART chez les PVVIH ayant des CD4 bas ne paraît néanmoins pas pertinente, à ce jour, en l'absence de traitement préventif.

Une étude randomisée, corticothérapie vs. placebo, a été conduite pour évaluer l'incidence d'IRIS chez 240 PVVIH ayant moins de 100 CD4 / mm³, traités depuis moins de 30 jours pour une tuberculose sans atteinte neurologique ou péricardique, et chez qui une cART était débutée (Meintjes et al., 2018). Le risque d'IRIS a été réduit de 30% (IC 95%, 4-49%) sous corticoïdes, sans augmentation du nombre d'événements SIDA ni d'infections bactériennes sévères. Les anti CCR5, utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH, n'ont, quant à eux, pas montré d'efficacité pour la prévention de l'IRIS, évaluation essentiellement réalisée dans des situations de tuberculose sans atteinte neurologique (Sierra-Madero et al., 2014). Dans la LEMP se manifestant dans un contexte d'IRIS, les cellules gliales, qui forment l'environnement des neurones, et les lymphocytes T CD8⁺ présents au sein des foyers inflammatoires semblent surexprimer le récepteur CCR5 (Martin-Blondel et al., 2015). Son activation est susceptible de favoriser la production de cytokines pro-inflammatoires. Des cas cliniques ont suggéré l'intérêt du Maraviroc, un anti CCR5, dans la prévention de la survenue d'un IRIS associé à la LEMP (Giacomini et al., 2014). Cependant, une étude rétrospective réalisée en France chez des PVVIH n'a pas montré de différence de mortalité liée à la LEMP chez les individus sous cART avec ou sans Maraviroc (Januel et al., 2018), ce qui laisse présager un faible bénéfice dans la prévention des LEMP-IRIS.

Si ces situations d'IRIS sont complexes à prendre en charge, elles représentent néanmoins une part assez faible des causes d'hospitalisation en France, contrairement aux infections bactériennes sévères. Ces dernières représentent la principale cause d'hospitalisation des PVVIH, aussi bien dans les pays à faibles ressources que dans les pays à ressources élevées.

Même si leur incidence chez les PVVIH a beaucoup baissé, elle reste cependant supérieure à celle en population générale. Plusieurs freins à cette baisse d'incidence sont à souligner.

Le frein principal est probablement la persistance d'un déficit immunitaire sous cART. L'immunité cellulaire, notamment TCD4⁺ intestinale, n'est que partiellement restaurée quantitativement et qualitativement (Zevin et al., 2016). On constate également une restauration imparfaite de l'immunité humorale avec un déficit fonctionnel persistant des lymphocytes B, à l'origine d'un défaut de production d'anticorps spécifiques d'antigènes en réponse à une stimulation primaire (Zhang et al., 2015).

La consommation importante ou une histoire de consommation de substances psychoactives chez les PVVIH constitue également un écueil majeur de la prise en charge. On constate une diminution de la proportion des individus UDIV parmi les PVVIH, 11% des PVVIH suivies à l'hôpital en France en 2011 vs. 18% en 2003 (Dray-Spira et al., 2013). Cette diminution est probablement due à l'efficacité des mesures de réduction de risques (programmes d'échanges de seringues, traitements de substitution aux opiacés, dépistage communautaire ...) déployées en même temps que l'arrivée des cART en France. Cette approche de prévention combinée a réduit considérablement le nombre de nouveaux cas de VIH chez les UDIV. Le nombre d'individus ayant pu bénéficier d'un traitement de substitution depuis le diagnostic de l'infection par le VIH n'est pas connu mais deux enquêtes (ANRS-Coquelicot et ANRS-AERLI) (Roux et al., 2016 ; Weill-Barillet et al., 2016) indiquent que 80% des UDIV sont substitués. Par ailleurs, l'arrêt de l'injection semble pouvoir être facilité par la prise en charge globale liée à l'initiation des cART (Bouhnik et al., 2004).

Dans ce travail de thèse, le risque d'infection bactérienne sévère était augmenté de 50% chez les hommes UDIV (IC 95%, 30-80) et de 120% chez les femmes UDIV (IC 95%, 80-170), en comparaison des HSH. Cela peut être la résultante de nombreux facteurs incluant une exposition à des risques multiples, une grande précarité ainsi qu'une dénutrition. Parmi les 1 414 PVVIH ayant présenté au moins une infection bactérienne sévère, 25 parmi les 99 PVVIH ayant présenté une infection sévère de la peau ou des tissus mous étaient UDIV, soit 25%. Cela illustre le risque spécifique lié l'injection elle-même, par défaut d'asepsie. Ce risque peut également être rencontré chez les personnes substituées, en particulier par buprénorphine longuement sous-dosée en France (Roux et al., 2008), conduisant à son usage par injection. Ce risque lié à l'injection semble plus élevé en cas d'injection sous-cutanée ou intra-musculaire plutôt que par voie intraveineuse, en particulier en cas d'injection de mélanges de cocaïne et d'héroïne, ou speedball, qui induit une ischémie locale favorisant les abcès (Murphy et al., 2001). Le défaut

d'asepsie associée aux injections est également responsable d'endocardites infectieuses (Serota et al., 2018).

Outre le risque d'acquisition des virus de l'hépatite B et C, et du VIH, la transmission intra-veineuse d'autres virus comme le virus *JC* (*JCV*) n'est pas exclue. Dans ce travail de thèse, après prise en compte des différents facteurs de confusion, les individus UDIV avaient un risque de LEMP multiplié par 2 par rapport aux HSH, RRa de 1,8 (IC 95%, 1,3-2,4) pour les hommes UDIV et de 1,7 (IC 95% 1,1-2,4) pour les femmes UDIV. Ce surrisque a déjà été évoqué dans l'étude de la cohorte suisse dans laquelle les individus UDIV étaient surreprésentés chez les PVVIH ayant présenté une LEMP (Khanna et al., 2009). Il semble que le *JCV* infecte les cellules amygdaliennes soit par inhalation soit par ingestion (Ferenczy et al., 2012). Il est aussi possible que l'injection puisse être une voie de transmission du *JCV*. Deux études viennent étayer l'hypothèse de la présence du *JCV* dans le sang de manière soutenue, en dehors des réservoirs que semblent constituer les reins et la moëlle osseuse. Ces études montrent que le virus peut être mis en évidence, par méthode génomique, dans les cellules mononuclées du sang périphérique chez 8% des donneurs de sang en Chine (Gu et al., 2003), et 18% en Iran (Haghighi et al., 2019). Ces résultats méritent cependant d'être confirmés car ils se trouvent en discordance avec ceux d'une étude menée en Suisse dans laquelle le *JCV* n'était pas mis en évidence dans le sang périphérique des donneurs de sang (Egli et al., 2009).

Les infections invasives à *Candida* se rencontrent préférentiellement lors de l'injection d'héroïne brune impure. Ce type d'infection était devenue rare mais tend à réémerger aux Etats-Unis où l'injection d'opioïdes est de nouveau un problème de santé publique de premier plan (Poowanawittayakom et al., 2018). La mortalité liée à ces infections fongiques reste élevée puisque 20% des individus UDIV développant une infection invasive à *Candida* décèdent. Les programmes d'échange de seringues et les traitements de substitution aux opiacés gardent une place centrale parmi les actions préventives des infections transmises par injection.

Les PVVIH, notamment HSH, sont concernées par d'autres situations d'exposition aux drogues. Les pratiques d'utilisation de stimulants, notamment l'usage de cathinones, dans un contexte sexuel, sont regroupées sous le terme de chemsex ou slam en cas d'injection intraveineuse. Ces pratiques sont à l'origine de dépendance, désocialisation et d'infections sexuellement transmissibles (IST), notamment transmission du VIH, du VHC avec un taux élevé de réinfection (Ingiliz et al., 2017), et de syphilis. Dans la situation du slam, le spectre des infections locales et systémiques rejoint celui de l'injection d'autres drogues. Des stratégies

de dépistage et de prévention des complications, notamment infectieuses, doivent être élaborées dans ces nouveaux foyers de transmission du VIH.

La prescription d'opiacés peut conduire à un mésusage (Rolland et al., 2017). Ce mésusage a été associé à la survenue de pneumonies aiguës communautaires (PAC), risque plus important avec les opioïdes possédant une action immunosuppressive, i.e. codéine, fentanyl et morphine (Edelman et al., 2019). Cependant, si cette épidémie iatrogène est un problème de santé publique aux États-Unis, elle ne touche que très peu la France. En effet, en 2015, le taux de décès liés aux opioïdes prescrits a été de 79 pour 1 000 000 aux États-Unis (Rudd et al., 2016), alors qu'il n'a été estimé qu'à 3 pour 1 000 000 en France (Chenaf et al., 2019).

Le tabagisme représente également un frein à la baisse de l'incidence des infections sévères chez les PVVIH. Dans l'étude VESPA2, conduite en France en 2011, 40% des PVVIH n'avaient jamais fumé, 22% étaient d'anciens fumeurs, alors que 38% étaient des fumeurs actuels, incluant 7% de fumeurs occasionnels et 31% de fumeurs réguliers, c'est-à-dire fumant plus d'1 cigarette par jour (Tron et al., 2014). Les PVVIH HSH étaient 1,2 (IC 95%, 1,1-1,3) fois plus souvent fumeurs réguliers que les hommes en population générale. Les femmes vivant avec le VIH originaires de France étaient 1,3 (IC 95%, 1,1-1,6) fois plus souvent fumeuses régulières que les femmes en population générale. Les hommes hétérosexuels vivant avec le VIH originaires de France étaient 1,2 (IC 95%, 1,0-1,4) fois plus souvent fumeurs réguliers que les hommes en population générale (Tron et al., 2014).

Le tabagisme actif est un facteur de risque de PAC, identifié chez les PVVIH (Benard et al., 2010), comme en population générale (Almirall et al., 2017). Dans ce travail de thèse, les fumeurs actuels avaient un risque augmenté de 40% (IC 95%, 10-70%) de développer une PAC, en comparaison avec les individus n'ayant jamais fumé, après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque. En ce qui concerne les autres infections bactériennes sévères, le risque était augmenté de 30% (IC 95%, 0-60%) chez les fumeurs actuels, également après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque. Ce surrisque plus inattendu pour les autres infections bactériennes sévères pourrait s'expliquer par l'activation du système immunitaire et par l'inflammation induites par le tabac, favorisant l'immunosénescence (Valiathan et al., 2014). Par ailleurs, la nicotine possède un effet immunosuppresseur propre (Sopori, 2002) qui pourrait augmenter ce risque. Cet effet immunosuppresseur du tabac pourrait également favoriser la survenue d'IO. Le tabac semble en effet être associé à un excès de risque dose-dépendant de pneumocystose chez les PVVIH (Miguez-Burbano et al., 2005), ainsi qu'à un risque accru de tuberculose (Kolappan and Gopi, 2002 ; Patra et al., 2014).

Au-delà de l'impact du tabac sur le risque d'infection sévère chez les PVVIH, le tabac est un facteur de risque majeur de nombreuses pathologies cardiovasculaires, respiratoires et de cancers. Ces pathologies sont particulièrement prévalentes chez les PVVIH, en raison notamment de l'effet pro-inflammatoire du tabac qui s'ajoute à l'inflammation induite par le VIH (Shirley et al., 2013). Dans une étude de cohorte danoise, la fraction attribuable de décès liés au tabac était de 61% chez les PVVIH contre 34% dans la population générale (Helleberg et al., 2013).

Des mesures de soutien à l'arrêt de la consommation de tabac doivent être impérativement proposées régulièrement au cours du suivi. Les patchs et gommes sont utilisables en tant que substitut nicotinique. L'essai INTERACTIV ANRS 144 a évalué la varénicline pendant 12 semaines contre placebo chez les PVVIH tabagiques (Mercie et al., 2018). Cet essai a permis de montrer un taux d'abstinence à 1 an plus important dans le bras varénicline, 17,6% contre 7,2% dans le bras placebo, $p=0,02$. Ces résultats se situent légèrement sous la fourchette des 19 à 44% d'abstinence à 1 an sous varénicline en population générale (Aubin et al., 2008 ; Jorenby et al., 2006 ; Oncken et al., 2006 ; Rigotti et al., 2010). La cigarette électronique prend une place croissante dans les stratégies de sevrage, avec une acceptabilité qui semble satisfaisante chez les PVVIH (Cioe et al., 2020). Ces stratégies se heurtant à différents facteurs psychosociaux souvent intriqués, les échecs du sevrage tabagique sont nombreux. Cependant, la probabilité de succès augmente avec le nombre de tentatives de sevrage.

La consommation élevée d'alcool s'ajoute à la liste des substances psychoactives qui posent particulièrement problème chez les PVVIH. Dans ce travail de thèse, 1 406 individus avaient une consommation élevée d'alcool, définie par une consommation quotidienne ≥ 40 g, soit 5,4% de la population d'étude. L'objectif n'était pas de comparer cette prévalence avec celle en population générale. Les comparaisons paraissent par ailleurs très compliquées en raison des différences dans les critères de mesure utilisés. A titre indicatif, dans l'étude VESPA2, menée en France en 2011, 13% des PVVIH de 18 ans ou plus avaient une consommation élevée d'alcool définie par une consommation de 6 verres ou plus en une même occasion au cours du mois (Tron et al., 2019), vs. 18% chez les 18-75 ans en population générale à la même période selon les données de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (Palle, 2019). Aux Etats-Unis, une étude menée de 2008 à 2012, utilisant le nombre de verres par mois et le questionnaire AUDIT-C, a comparé 18 145 hommes infectés par le VIH et 42 228 hommes non-infectés par le VIH. Après ajustement sur l'âge, l'origine géographique, le tabac et le statut pour l'hépatite C, les 2 populations avaient une prévalence de consommation élevée d'alcool

comparable (Justice et al., 2016). Néanmoins, à des niveaux comparables de consommation, la mortalité attribuable à l'alcool était plus élevée chez les PVVIH.

Ce travail de thèse met en évidence une association entre consommation élevée d'alcool et le risque d'infection bactérienne sévère chez les PVVIH. Le risque est augmenté de 30% (IC 95%, 10-70%) en cas de consommation quotidienne d'alcool de 40 à 80 g, et de 60% (IC 95%, 20-110%) en cas de consommation supérieure à 80 g par jour, en comparaison avec une consommation modérée inférieure à 40 g par jour. A noter que ce surrisque a été démontré indépendamment de l'existence d'une cirrhose puisque l'analyse principale a été ajustée sur le nombre de comorbidités altérant la fonction neutrophile, dont la cirrhose, et qu'une analyse de sensibilité a été ajustée sur chacune de ces comorbidités, sans modification des résultats. Dans ce travail de thèse, cette association a été mise en évidence aussi bien pour les PAC que pour les autres infections bactériennes sévères. Ce surrisque avait auparavant été mis en évidence pour les PAC chez le PVVIH (Grau et al., 2005) et chez les personnes non-infectées par le VIH (de Roux et al., 2006), alors que le lien entre consommation élevée d'alcool et les autres infections bactériennes sévères n'avait pas fait l'objet d'études spécifiques. Une consommation élevée d'alcool pourrait également augmenter le risque d'infections opportunistes. En population générale, une consommation élevée d'alcool semble favoriser les candidoses de l'œsophage (Choi et al., 2013). Des pneumopathies sévères à *Pneumocystis* ont été rapportées chez des patients présentant une hépatite alcoolique aiguë (Faria et al., 2008). Ces cas étaient survenus sous ou au décours d'une corticothérapie mais parfois en dehors de toute prescription de corticoïdes. L'alcool semble également augmenter le risque de tuberculose par inhibition de la fonction des macrophages alvéolaires et par le contexte de précarité souvent associé à une consommation élevée d'alcool (Amoakwa et al., 2015 ; Kolappan and Gopi, 2002 ; Patra et al., 2014).

L'alcool est un facteur de risque d'interruption du traitement antirétroviral (Protopopescu et al., 2009 ; Robbins et al., 2010). Cependant, le surrisque d'infections bactériennes sévères mis en évidence n'est probablement pas lié à un défaut d'observance, les analyses de ce travail de thèse ayant été ajustées sur les taux de CD4 et de charge virale actualisés. Le mécanisme pourrait reposer sur l'altération de l'immunité innée et adaptative, induite par l'alcool (Brown et al., 2006 ; Thiele et al., 2002). Cette toxicité pourrait particulièrement s'exercer au niveau de la barrière intestinale à l'origine d'une déplétion des cellules Th17, en synergie avec le VIH (Asquith et al., 2014). L'alcool interfère également avec le fonctionnement des tight junctions (jonctions serrées entre les cellules) (Molina et al., 2010), favorisant les translocations de

molécules bactériennes, les lipopolysaccharides (Zevin et al., 2016), qui peuvent participer à l'activation du système immunitaire et à l'inflammation observée chez les PVVIH. Cette inflammation, comme celle induite par le tabac, favorise l'immunosénescence (Nasi et al., 2017), les cancers et les maladies métaboliques.

Une consommation élevée d'alcool doit être recherchée à l'interrogatoire par le nombre de verres consommés quotidiennement. Le dépistage d'une dépendance à l'alcool est possible à l'aide d'outils simples comme le questionnaire AUDIT. Le questionnaire AUDIT comporte 10 questions qui permettent de définir une consommation nocive d'alcool (score entre 9 et 12) ou une dépendance à l'alcool (score \geq 13). L'AUDIT-C est une version courte de l'AUDIT qui semble sensible mais moins spécifique, en comparaison du nombre de verres quotidiens ou du questionnaire AUDIT, pour repérer une consommation élevée d'alcool (Saunders et al., 1993). Selon les approches utilisées en population générale, jusqu'à 60% des individus arrivent à l'abstinence ou à une réduction significative de leur consommation à 1 an (Schuckit, 2009), sans évaluation spécifique, semble-t-il, chez les PVVIH. Ces approches peuvent reposer sur des interventions éducatives (Kaner et al., 2009) ou sur des entretiens motivationnels (Schuckit, 2009). L'entretien est dans ce cas centré sur l'individu et se déroule dans une atmosphère empathique et valorisante. La relation vise à augmenter la motivation au changement en respectant l'ambivalence face ce changement. L'intervenant aide la personne à énoncer ses propres motivations à changer. Les thérapies comportementales et cognitives, qui reposent sur des exercices pratiques centrés sur les symptômes observables au travers du comportement, sont efficaces dans la prévention des rechutes (Schuckit, 2009). Elles doivent souvent être associées à un traitement médicamenteux comme le Baclofène ou le Nalméfène (Leggio et al., 2020).

Cette consommation élevée d'alcool s'inscrit souvent dans un contexte de poly-addiction. Dans l'étude VESPA2, menée en 2011, parmi les PVVIH UDIV, 74% des hommes et 80% des femmes étaient des fumeurs actuels, et 47% des fumeurs actuels avaient une consommation élevée d'alcool (Tron et al., 2019). Des aides à l'insertion sociale sont primordiales car ces poly-addictions s'inscrivent souvent dans un contexte de précarité.

La multimorbidité constitue également un écueil majeur dans la prise charge des PVVIH. Cette multimorbidité s'inscrit dans un contexte de vieillissement des PVVIH. Selon les enquêtes ANRS-VESPA 1 et 2, l'âge médian des PVVIH suivies en France est passé de 41 à 48 ans entre 2003 et 2011 (Dray-Spira et al., 2013). La proportion des plus de 50 ans a doublé, passant de 20% en 2003 à 41% en 2011 avec 13% de 60 ans ou plus. La prévalence des comorbidités

associées au risque d'infection bactérienne sévère augmente avec l'âge, qui constitue lui-même un facteur de risque majeur. C'est le cas du diabète, de la maladie rénale chronique et des cancers. Nous l'avons vu, ces comorbidités sont davantage présentes chez les PVVIH qu'en population générale (Hogg et al., 2017 ; Mayer et al., 2018). Dans ce travail de thèse, parmi les 1 414 PVVIH ayant présenté au moins une infection bactérienne sévère lors du suivi, 790 d'entre elles, soit 56%, n'avaient aucune de ces comorbidités et seules 418 parmi ces 790 PVVIH, soit 30%, n'étaient ni fumeurs actifs ni consommateurs d'alcool à des niveaux élevés. Lorsque les comorbidités altérant la fonction neutrophile, parmi diabète, maladie rénale chronique et cirrhose, étaient associées (≥ 2), le risque d'infection bactérienne était augmenté de 130% (IC 95%, 60-240%) vs. 20% (IC 95%, 0-40%) en cas de présence d'une seule de ces comorbidités.

L'obésité s'inscrit également dans cette multimorbidité. La proportion des PVVIH obèses a augmenté au sein de la cohorte ANRS CO4-FHDH, de 5% en 2005 à 11% en 2015 de la population d'étude, dont un tiers des cas représenté par des femmes originaires d'Afrique subsaharienne. Dans l'étude VESPA 2, 9% des PVVIH présentaient une obésité en 2011 (Tron et al., 2019). Dans ce travail de thèse, le risque de PAC était associé à un IMC $< 18,5$ kg / m² (RRa=1,2 ; IC 95%, 1,0-1,5), tandis que le risque d'infections bactériennes sévères hors PAC était associé à la fois à un IMC bas (RRa=1,5 ; IC 95%, 1,3-1,9) et à une obésité (RRa=1,5 ; IC 95%, 1,1-1,9). Dans la littérature, parmi les infections bactériennes sévères, seul l'érysipèle a clairement été associé à un surrisque chez la personne obèse (Harpsoe et al., 2016). Cette obésité peut se compliquer de cirrhose par stéatose non alcoolique qui touche 35% des PVVIH vs. 25% en population générale (Maurice et al., 2017a ; Maurice et al., 2017b ; Younossi and Henry, 2016 ; Younossi et al., 2016). Cette complication métabolique pourrait devenir la première cause de cirrhose chez les PVVIH dans l'avenir alors que les co-infections par le VHB et le VHC reculent en France. Chez les PVVIH, la prévalence élevée et croissante de l'obésité, pour laquelle les INI semblent jouer un rôle (Sax et al., 2019), doit alerter la population médicale sur la nécessité d'un dépistage de lésions fibrosantes chez ces patients. Une consommation élevée d'alcool, étant un facteur de risque d'obésité en population générale (Traversy and Chaput, 2015), comme chez les PVVIH (Tron et al., 2019), doit par ailleurs être recherchée.

9.3 Enjeux futurs de la recherche sur les infections sévères chez les PVVIH

Malgré l'avènement des cART, les PVVIH restent exposées à un risque élevé d'infection sévère. L'incidence des infections bactériennes et la mortalité toutes causes confondues

pourraient même connaître une hausse dans ce contexte de multimorbidité et de vieillissement de la population. Cette multimorbidité devrait être dépistée rapidement et faire l'objet d'une prise en charge précoce. C'est le cas du diabète et de la stéato-hépatite non alcoolique qui peuvent s'inscrire dans un contexte d'obésité.

Ce travail de thèse souligne les effets délétères des substances psychoactives qui peuvent avoir un effet immunosuppresseur. Ces substances viennent probablement majorer l'immunodépression et l'inflammation induites par le VIH. La question du lien avec les IO pourrait d'ailleurs être davantage explorée dans le cadre d'une étude englobant plusieurs grandes cohortes.

Le dépistage d'une dépendance à l'alcool est possible à l'aide d'outils simples qui devraient être utilisés en routine. Cela permettrait d'orienter plus rapidement les PVVIH vers une approche de sevrage. Ces approches, centrées par des interventions éducatives et des entretiens motivationnels, devraient être davantage évaluées chez les PVVIH.

Des stratégies de dépistage et de prévention des complications, notamment infectieuses, devraient être élaborées dans les nouveaux foyers de transmission du VIH liés au chemsex. Le risque d'infection bactérienne sévère et la mortalité toutes causes confondues mériteraient d'être étudiés dans ce contexte émergent. Sur le plan méthodologique, les hypothèses à valider pour l'utilisation de modèles adaptés aux événements récurrents, comme les infections bactériennes, devraient faire l'objet de travaux spécifiques afin d'éclairer au maximum les chercheurs dans le choix du modèle.

Dans ce travail de thèse, les individus UDIV ont été exposés à un risque accru de LEMP, peut-être par transmission du *JCV* par voie injectable. Une étude sérologique pourrait être conduite pour établir la prévalence du portage du *JCV* chez les individus UDIV en comparaison à une population témoin de même âge et de même niveau socio-économique.

La réalisation systématique d'une IRM cérébrale pour dépister une LEMP avant le début de la cART chez les PVVIH ayant des CD4 bas ne paraît pas pertinente à ce jour. Une étude coût-efficacité pourrait néanmoins être conduite lorsqu'un traitement aura pu montrer son efficacité, ce qui constitue un enjeu important pour une pathologie dont la survie sans séquelles neurologiques n'est pas la règle.

10 BIBLIOGRAPHIE

- Abad, C. L., and R. R. Razonable, 2016, Non-tuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: An update: *J.Clin.Tuberc.Other Mycobact.Dis.*, v. 4, p. 1-8.
- Ahmad, D. S., M. Esmadi, and W. C. Steinmann, 2013, Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases: *Avicenna.J.Med.*, v. 3, no. 2, p. 37-47.
- Akolo, C., I. Adetifa, S. Shepperd, and J. Volmink, 2010, Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons: *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, no. 1, p. CD000171.
- Alanio, A., F. Vernel-Pauillac, A. Sturny-Leclere, and F. Dromer, 2015, *Cryptococcus neoformans* host adaptation: toward biological evidence of dormancy: *mBio.*, v. 6, no. 2.
- Algood, H. M., P. L. Lin, and J. L. Flynn, 2005, Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis: *Clin.Infect.Dis.*, v. 41 Suppl 3, p. S189-S193.
- Almirall, J. et al., 2008, New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study: *Eur.Respir.J.*, v. 31, no. 6, p. 1274-1284.
- Almirall, J., M. Serra-Prat, I. Bolibar, and V. Balasso, 2017, Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies: *Respiration*, v. 94, no. 3, p. 299-311.
- Alroughani, R. et al., 2016, JC virus seroprevalence and seroconversion in multiple sclerosis cohort: A Middle-Eastern study: *J.Neurol.Sci.*, v. 360, p. 61-65.
- Amoakwa, K., N. A. Martinson, L. H. Moulton, G. L. Barnes, R. Msandiwa, and R. E. Chaisson, 2015, Risk factors for developing active tuberculosis after the treatment of latent tuberculosis in adults infected with human immunodeficiency virus: *Open.Forum Infect.Dis.*, v. 2, no. 1, p. ofu120.
- Amorim, L. D., and J. Cai, 2015, Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology: *Int.J.Epidemiol.*, v. 44, no. 1, p. 324-333.
- Andersen PK, and Gill RD, 1982, Cox's regression model for counting processes: a large sample study: *Ann Stat.*
- Antonsson, A., A. C. Green, K. A. Mallitt, P. K. O'Rourke, M. Pawlita, T. Waterboer, and R. E. Neale, 2010, Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians: *J.Gen.Virol.*, v. 91, no. Pt 7, p. 1849-1853.
- Aragon, T. J., D. J. Vugia, S. Shallow, M. C. Samuel, A. Reingold, F. J. Angulo, and W. Z. Bradford, 2007, Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection: *Clin.Infect.Dis.*, v. 44, no. 3, p. 327-334.

Asquith, M., S. Pasala, F. Engelmann, K. Haberthur, C. Meyer, B. Park, K. A. Grant, and I. Messaoudi, 2014, Chronic ethanol consumption modulates growth factor release, mucosal cytokine production, and microRNA expression in nonhuman primates: *Alcohol Clin.Exp.Res.*, v. 38, no. 4, p. 980-993.

ASTROM, K. E., E. L. MANCALL, and E. P. RICHARDSON, Jr., 1958, Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease: *Brain*, v. 81, no. 1, p. 93-111.

Aubin, H. J., A. Bobak, J. R. Britton, C. Oncken, C. B. Billing, Jr., J. Gong, K. E. Williams, and K. R. Reeves, 2008, Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial: *Thorax*, v. 63, no. 8, p. 717-724.

Baddley, J. W., F. Cantini, D. Goletti, J. J. Gomez-Reino, E. Mylonakis, R. San-Juan, M. Fernandez-Ruiz, and J. Torre-Cisneros, 2018, ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-alpha agents): *Clin.Microbiol.Infect.*, v. 24 Suppl 2, p. S10-S20.

Bahr, N., D. R. Boulware, S. Marais, J. Scriven, R. J. Wilkinson, and G. Meintjes, 2013, Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome: *Curr.Infect.Dis.Rep.*, v. 15, no. 6, p. 583-593.

Baik, I., G. C. Curhan, E. B. Rimm, A. Bendich, W. C. Willett, and W. W. Fawzi, 2000, A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women: *Arch.Intern.Med.*, v. 160, no. 20, p. 3082-3088.

Baum, M. K., C. Rafie, S. Lai, S. Sales, J. B. Page, and A. Campa, 2010, Alcohol use accelerates HIV disease progression: *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, v. 26, no. 5, p. 511-518.

Benard, A., P. Mercie, A. Alioum, F. Bonnet, E. Lazaro, M. Dupon, D. Neau, F. Dabis, and G. Chene, 2010, Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007: *PLoS.One.*, v. 5, no. 1, p. e8896.

Bennouna, S., S. K. Bliss, T. J. Curiel, and E. Y. Denkers, 2003, Cross-talk in the innate immune system: neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection: *J.Immunol.*, v. 171, no. 11, p. 6052-6058.

Bloomgren, G. et al., 2012, Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: *N.Engl.J.Med.*, v. 366, no. 20, p. 1870-1880.

Bouhnik, A. D., M. P. Carrieri, D. Rey, B. Spire, J. A. Gastaut, H. Gallais, and Y. Obadia, 2004, Drug injection cessation among HIV-infected injecting drug users: *Addict.Behav.*, v. 29, no. 6, p. 1189-1197.

Boulware, D. R. et al., 2014, Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis: *N.Engl.J.Med.*, v. 370, no. 26, p. 2487-2498.

Bozic, C., S. Richman, T. Plavina, A. Natarajan, J. V. Scanlon, M. Subramanyam, A. Sandrock, and G. Bloomgren, 2011, Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1: *Ann.Neurol.*, v. 70, no. 5, p. 742-750.

Bozic, C., M. Subramanyam, S. Richman, T. Plavina, A. Zhang, and B. Ticho, 2014, Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial: *Eur.J.Neurol.*, v. 21, no. 2, p. 299-304.

- Braithwaite, R. S. et al., 2007, Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals: *AIDS Care*, v. 19, no. 4, p. 459-466.
- Brenchley, J. M. et al., 2004, CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract: *J.Exp.Med.*, v. 200, no. 6, p. 749-759.
- Brouwer, A. E., A. Rajanuwong, W. Chierakul, G. E. Griffin, R. A. Larsen, N. J. White, and T. S. Harrison, 2004, Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial: *Lancet*, v. 363, no. 9423, p. 1764-1767.
- Brown, L. A., R. T. Cook, T. R. Jerrells, J. K. Kolls, L. E. Nagy, G. Szabo, J. R. Wands, and E. J. Kovacs, 2006, Acute and chronic alcohol abuse modulate immunity: *Alcohol Clin.Exp.Res.*, v. 30, no. 9, p. 1624-1631.
- Bruns, T., H. W. Zimmermann, and A. Stallmach, 2014, Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis: *World J.Gastroenterol.*, v. 20, no. 10, p. 2542-2554.
- Cannon, M. J., D. S. Schmid, and T. B. Hyde, 2010, Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection: *Rev.Med.Virol.*, v. 20, no. 4, p. 202-213.
- Cantini, F. et al., 2015, Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice: *Autoimmun.Rev.*, v. 14, no. 6, p. 503-509.
- Carrieri, M. P., C. Protopopescu, F. Raffi, L. March, P. Reboud, B. Spire, and C. Leport, 2014, Low alcohol consumption as a predictor of higher CD4+ cell count in HIV-treated patients: a french paradox or a proxy of healthy behaviors? The ANRS APROCO-COPILOTE CO-08 cohort: *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.*, v. 65, no. 4, p. e148-e150.
- Cazein, F., J. Pillonel, F. Barin, and M. Jauffret-Roustide, 2016, HIV infection among persons who inject drugs: ending old epidemics and addressing new outbreaks: *AIDS*, v. 30, no. 11, p. 1857-1858.
- Cazein, F. et al., 2020, ACTIVITÉ DE DÉPISTAGE DU VIH ET CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DE L'INFECTION À VIH. FRANCE 2018: *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, v. 31-32, p. 615-624.
- Centers for Disease Control, 1987, Leads from the MMWR. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome: *JAMA*, v. 258, no. 9, p. 1143-1144.
- Centers for Disease Control, 1992, 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults: *MMWR Recomm.Rep.*, v. 41, no. RR-17, p. 1-19.
- Chehrazi-Raffle, A., M. Luu, Z. Yu, F. Liou, M. Kittleson, M. Hamilton, and J. Kobashigawa, 2015, *Toxoplasma gondii* Serology and Outcomes After Heart Transplantation: Contention in the Literature: *Transplant.Proc.*, v. 47, no. 6, p. 1949-1953.
- Chenaf, C. et al., 2019, Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality: *Eur.J.Pain*, v. 23, no. 1, p. 124-134.
- Chin, D. P. et al., 1994, Mycobacterium avium complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of M. avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection: *J.Infect.Dis.*, v. 169, no. 2, p. 289-295.

Choi, J. H., C. G. Lee, Y. J. Lim, H. W. Kang, C. Y. Lim, and J. S. Choi, 2013, Prevalence and risk factors of esophageal candidiasis in healthy individuals: a single center experience in Korea: *Yonsei Med.J.*, v. 54, no. 1, p. 160-165.

Cioe, P.A., A.N. Mercurio, W. Lechner, C.C. Costantino, J.W. Tidey, T. Eissenberg, C.W. Kahler, 2020, A pilot study to examine the acceptability and health effects of electronic cigarettes in HIV-positive smokers: *Drug Alcohol Depend.*, v.206, 107678.

Collin, A., F. Le Marec, M.A. Vandenhende, E. Lazaro, P. Duffau, C. Cazanave, Y. Gerard, F. Dabis, M. Bruyand, F. Bonnet, 2016, Incidence and Risk Factors for Severe Bacterial Infections in People Living with HIV. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2012: *PLoS.One.*, v. 11, no. 4, p. e0152970.

Correia, I., J. Jesus-Ribeiro, S. Batista, A. I. Martins, C. Nunes, M. C. Macario, L. Cunha, and L. Sousa, 2017, Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population: *J.Clin.Neurosci.*, v. 45, p. 257-260.

Couzi, L., V. Pitard, J. F. Moreau, P. Merville, and J. Dechanet-Merville, 2015, Direct and Indirect Effects of Cytomegalovirus-Induced gammadelta T Cells after Kidney Transplantation: *Front Immunol.*, v. 6, p. 3.

Cox, 1975, Partial Likelihood: *Biometrika*.

Crothers, K. et al., 2011, HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era: *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, v. 183, no. 3, p. 388-395.

Crump, J. A., M. Sjolund-Karlsson, M. A. Gordon, and C. M. Parry, 2015, Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections: *Clin.Microbiol.Rev.*, v. 28, no. 4, p. 901-937.

Cushion, M. T., and J. Arnold, 1997, Proposal for a Pneumocystis genome project: *J.Eukaryot.Microbiol.*, v. 44, no. 6, p. 7S.

Danel, C. et al., 2015, A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa: *N.Engl.J.Med.*, v. 373, no. 9, p. 808-822.

de Roux, A., M. Cavalcanti, M. A. Marcos, E. Garcia, S. Ewig, J. Mensa, and A. Torres, 2006, Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia: *Chest*, v. 129, no. 5, p. 1219-1225.

Dominguez-Mozo, M. I., M. Garcia-Montojo, L. H. De, V, A. Garcia-Martinez, A. M. Arias-Leal, I. Casanova, R. Arroyo, and R. Alvarez-Lafuente, 2013, Anti-JCV antibodies detection and JCV DNA levels in PBMC, serum and urine in a cohort of Spanish Multiple Sclerosis patients treated with natalizumab: *J.Neuroimmune.Pharmacol.*, v. 8, no. 5, p. 1277-1286.

Dray-Spira, R., K. W. d'Almeida, C. Aubrière, F. Marcellin, B. Spire, and F. Lert, 2013, État de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa 2.: *BEH*, v. 26-27, p. 285-292.

Dworkin, M. S., J. Williamson, J. L. Jones, and J. E. Kaplan, 2001, Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole for human immunodeficiency virus-infected patients: impact on risk for infectious diseases: *Clin.Infect.Dis.*, v. 33, no. 3, p. 393-398.

Edelman, E. J. et al., 2019, Association of Prescribed Opioids With Increased Risk of Community-Acquired Pneumonia Among Patients With and Without HIV: *JAMA Intern.Med.*, v. 179, no. 3, p. 297-304.

Egli, A., L. Infanti, A. Dumoulin, A. Buser, J. Samaridis, C. Stebler, R. Gosert, and H. H. Hirsch, 2009, Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors: *J.Infect.Dis.*, v. 199, no. 6, p. 837-846.

Eid, A. J., S. J. Bakri, S. Kijpittayarit, and R. R. Razonable, 2008, Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation: *Transpl.Infect.Dis.*, v. 10, no. 1, p. 13-18.

Emery, V. C., C. A. Sabin, A. V. Cope, D. Gor, A. F. Hassan-Walker, and P. D. Griffiths, 2000, Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation: *Lancet*, v. 355, no. 9220, p. 2032-2036.

Evans, T. G., and D. Riley, 1992, *Campylobacter laridis* colitis in a human immunodeficiency virus-positive patient treated with a quinolone: *Clin.Infect.Dis.*, v. 15, no. 1, p. 172-173.

Evernden, C. et al., 2019, High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients in the modern era: *Cytotherapy*..

Ewald, H., H. Raatz, R. Boscacci, H. Furrer, H. C. Bucher, and M. Briel, 2015, Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection: *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, no. 4, p. CD006150.

Faria, L. C., P. Ichai, F. Saliba, S. Benhamida, F. Antoun, D. Castaing, and D. Samuel, 2008, *Pneumocystis pneumonia*: an opportunistic infection occurring in patients with severe alcoholic hepatitis: *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.*, v. 20, no. 1, p. 26-28.

Feasey, N. A., G. Dougan, R. A. Kingsley, R. S. Heyderman, and M. A. Gordon, 2012, Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa: *Lancet*, v. 379, no. 9835, p. 2489-2499.

Ferenczy, M. W., L. J. Marshall, C. D. Nelson, W. J. Atwood, A. Nath, K. Khalili, and E. O. Major, 2012, Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain: *Clin.Microbiol.Rev.*, v. 25, no. 3, p. 471-506.

Fernandez-Ruiz, M., Y. Meije, O. Manuel, H. Akan, J. Carratala, J. M. Aguado, and J. Delaloye, 2018, ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction): *Clin.Microbiol.Infect.*, v. 24 Suppl 2, p. S2-S9.

Fernandez-Sola, J., A. Junque, R. Estruch, R. Monforte, A. Torres, and A. Urbano-Marquez, 1995, High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia: *Arch.Intern.Med.*, v. 155, no. 15, p. 1649-1654.

Fisher, M. C., D. A. Henk, C. J. Briggs, J. S. Brownstein, L. C. Madoff, S. L. McCraw, and S. J. Gurr, 2012, Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health: *Nature*, v. 484, no. 7393, p. 186-194.

Fishman, J. A., V. Emery, R. Freeman, M. Pascual, L. Rostaing, H. J. Schlitt, D. Sgarabotto, J. Torre-Cisneros, and M. E. Uknis, 2007, Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo: *Clin.Transplant.*, v. 21, no. 2, p. 149-158.

- Floyd, K., P. Glaziou, A. Zumla, and M. Raviglione, 2018, The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era: *Lancet Respir.Med.*, v. 6, no. 4, p. 299-314.
- Ford, A. C., and L. Peyrin-Biroulet, 2013, Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials: *Am.J.Gastroenterol.*, v. 108, no. 8, p. 1268-1276.
- Fournier, A., G. Martin-Blondel, E. Lechapt-Zalcman, J. Dina, A. Kazemi, R. Verdon, E. Mortier, and B. A. de La, 2017, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Unmasking or Worsening AIDS-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Literature Review: *Front Immunol.*, v. 8, p. 577.
- Freeman, R. B., C. Paya, M. D. Pescovitz, A. Humar, E. Dominguez, K. Washburn, E. Blumberg, B. Alexander, and N. Heaton, 2004, Risk factors for cytomegalovirus viremia and disease developing after prophylaxis in high-risk solid-organ transplant recipients: *Transplantation*, v. 78, no. 12, p. 1765-1773.
- Fu, A. Z., K. Iglay, Y. Qiu, S. Engel, R. Shankar, and K. Brodovicz, 2014, Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes: *J.Diabetes Complications*, v. 28, no. 6, p. 805-810.
- Gaborit, B. J. et al., 2019, Outcome and prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised adults: a prospective observational study: *Ann.Intensive Care*, v. 9, no. 1, p. 131.
- Gallia, G. L., E. M. Johnson, and K. Khalili, 2000, Puralpha: a multifunctional single-stranded DNA- and RNA-binding protein: *Nucleic Acids Res.*, v. 28, no. 17, p. 3197-3205.
- Gasnault, J. et al., 2011, Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy: *PLoS.One.*, v. 6, no. 6, p. e20967.
- Gasnault, J., Y. Taoufik, C. Goujard, P. Kousignian, K. Abbed, F. Boue, E. Dussaix, and J. F. Delfraissy, 1999, Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy: *J.Neurovirol.*, v. 5, no. 4, p. 421-429.
- Giacomini, P. S., A. Rozenberg, I. Metz, D. Araujo, N. Arbour, and A. Bar-Or, 2014, Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: *N.Engl.J.Med.*, v. 370, no. 5, p. 486-488.
- Gonzalez-Barca, E., J. Carratala, A. Mykietiuk, A. Fernandez-Sevilla, and F. Gudiol, 2001, Predisposing factors and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in neutropenic patients with cancer: *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, v. 20, no. 2, p. 117-119.
- Gorska, M. M., and R. Alam, 2012, Consequences of a mutation in the UNC119 gene for T cell function in idiopathic CD4 lymphopenia: *Curr.Allergy Asthma Rep.*, v. 12, no. 5, p. 396-401.
- Gottlieb, M. S., R. Schroff, H. M. Schanker, J. D. Weisman, P. T. Fan, R. A. Wolf, and A. Saxon, 1981, *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency: *N.Engl.J.Med.*, v. 305, no. 24, p. 1425-1431.

Grabar, S., E. Lanoy, C. Allavena, M. Mary-Krause, M. Bentata, P. Fischer, A. Mahamat, C. Rabaud, and D. Costagliola, 2008, Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy: *HIV.Med.*, v. 9, no. 4, p. 246-256.

Grabowski, M. K., R. P. Viscidi, J. B. Margolick, L. P. Jacobson, and K. V. Shah, 2009, Investigation of pre-diagnostic virological markers for progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-infected patients: *J.Med.Virol.*, v. 81, no. 7, p. 1140-1150.

Grau, I., R. Pallares, F. Tubau, M. H. Schulze, F. Llopis, D. Podzamczar, J. Linares, and F. Gudiol, 2005, Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy: *Arch.Intern.Med.*, v. 165, no. 13, p. 1533-1540.

Gu, Z. Y., Q. Li, Y. L. Si, X. Li, H. J. Hao, and H. J. Song, 2003, Prevalence of BK virus and JC virus in peripheral blood leukocytes and normal arterial walls in healthy individuals in China: *J.Med.Virol.*, v. 70, no. 4, p. 600-605.

Guerin, S., A. Laplanche, A. Dunant, and C. Hill, 2013, Alcohol-attributable mortality in France: *Eur.J.Public Health*, v. 23, no. 4, p. 588-593.

Guigue, N., L. Leon, S. Hamane, M. Gits-Muselli, S. Y. Le, A. Alanio, and S. Bretagne, 2018, Continuous Decline of *Toxoplasma gondii* Seroprevalence in Hospital: A 1997-2014 Longitudinal Study in Paris, France: *Front Microbiol.*, v. 9, p. 2369.

Haag-Weber, M., and W. H. Horl, 1996, Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: *Semin.Nephrol.*, v. 16, no. 3, p. 192-201.

Haddow, L. J. et al., 2010, Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions: *Lancet Infect.Dis.*, v. 10, no. 11, p. 791-802.

Haghighi, M. F., N. Seyyedi, A. Farhadi, F. Zare, L. Kasraian, G. R. Refiei Dehbidi, R. Ranjbaran, and A. Behzad-Behbahani, 2019, Polyomaviruses BK and JC DNA infection in peripheral blood cells from blood donors: *Braz.J.Infect.Dis.*, v. 23, no. 1, p. 22-26.

Harpsoe, M. C., N. M. Nielsen, N. Friis-Moller, M. Andersson, J. Wohlfahrt, A. Linneberg, E. A. Nohr, and T. Jess, 2016, Body Mass Index and Risk of Infections Among Women in the Danish National Birth Cohort: *Am.J.Epidemiol.*, v. 183, no. 11, p. 1008-1017.

Hatchwell, E., 2015, Is there a (host) genetic predisposition to progressive multifocal leukoencephalopathy?: *Front Immunol.*, v. 6, p. 216.

Helleberg, M., S. Afzal, G. Kronborg, C. S. Larsen, G. Pedersen, C. Pedersen, J. Gerstoft, B. G. Nordestgaard, and N. Obel, 2013, Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study: *Clin.Infect.Dis.*, v. 56, no. 5, p. 727-734.

Hessamfar, M. et al., 2014, Severe morbidity according to sex in the era of combined antiretroviral therapy: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort: *PLoS.One.*, v. 9, no. 7, p. e102671.

Hleyhel, M. et al., 2013, Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort: *Clin.Infect.Dis.*, v. 57, no. 11, p. 1638-1647.

- Hleyhel, M. et al., 2014, Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort: *AIDS*, v. 28, no. 14, p. 2109-2118.
- Hogg, R. S. et al., 2017, Health-adjusted life expectancy in HIV-positive and HIV-negative men and women in British Columbia, Canada: a population-based observational cohort study: *Lancet HIV.*, v. 4, no. 6, p. e270-e276.
- Horsburgh, C. R., Jr., 1991, Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome: *N.Engl.J.Med.*, v. 324, no. 19, p. 1332-1338.
- Horsburgh, C. R., Jr., 1999, The pathophysiology of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS: *J.Infect.Dis.*, v. 179 Suppl 3, p. S461-S465.
- Horsburgh, C. R., Jr. et al., 1994, Environmental risk factors for acquisition of Mycobacterium avium complex in persons with human immunodeficiency virus infection: *J.Infect.Dis.*, v. 170, no. 2, p. 362-367.
- Huang, Z. B., and E. Eden, 1993, Effect of corticosteroids on IL1 beta and TNF alpha release by alveolar macrophages from patients with AIDS and Pneumocystis carinii pneumonia: *Chest*, v. 104, no. 3, p. 751-755.
- Hung, C. C. et al., 2007, Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance: *Clin.Infect.Dis.*, v. 45, no. 5, p. e60-e67.
- Hymes, K. B., T. Cheung, J. B. Greene, N. S. Prose, A. Marcus, H. Ballard, D. C. William, and L. J. Laubenstein, 1981, Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases: *Lancet*, v. 2, no. 8247, p. 598-600.
- Ingiliz, P. et al., 2017, HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe: *J.Hepatol.*, v. 66, no. 2, p. 282-287.
- Ingilizova, M., S. Epstein, L. D. Heun, N. Patel, B. S. Patel, R. Morgenstern, N. Popnikolov, and D. Coppock, 2019, A rare case of disseminated Mycobacterium avium complex with colitis in a renal transplant recipient: *Transpl.Infect.Dis.*, v. 21, no. 1, p. e13011.
- Jacobson, M. A., R. C. Liu, D. Davies, and P. T. Cohen, 1997, Human immunodeficiency virus disease-related neutropenia and the risk of hospitalization for bacterial infection: *Arch.Intern.Med.*, v. 157, no. 16, p. 1825-1831.
- Jahn-Eimermacher, 2008, Comparison of the Andersen–Gill model with poisson and negative binomial regression on recurrent event data: *Computational Statistics and Data Analysis*.
- Januel, E., G. Martin-Blondel, C. Lamirel, H. Picard, G. Pialoux, C. Katlama, I. Cochereau, F. X. Lescure, and A. Moulignier, 2018, Do CCR5 antagonists improve the overall survival of patients with AIDS-related progressive multifocal leucoencephalopathy?: *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, v. 89, no. 10, p. 1125-1126.
- Jarvis, J. N., G. Meintjes, A. Williams, Y. Brown, T. Crede, and T. S. Harrison, 2010, Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases: *BMC.Infect.Dis.*, v. 10, p. 67.

Jick, S. S., E. S. Lieberman, M. U. Rahman, and H. K. Choi, 2006, Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis: *Arthritis Rheum.*, v. 55, no. 1, p. 19-26.

Johnson, E. M., 2003, The Pur protein family: clues to function from recent studies on cancer and AIDS: *Anticancer Res.*, v. 23, no. 3A, p. 2093-2100.

Jorenby, D. E., J. T. Hays, N. A. Rigotti, S. Azoulay, E. J. Watsky, K. E. Williams, C. B. Billing, J. Gong, and K. R. Reeves, 2006, Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial: *JAMA*, v. 296, no. 1, p. 56-63.

Justice, A. C. et al., 2016, Risk of mortality and physiologic injury evident with lower alcohol exposure among HIV infected compared with uninfected men: *Drug Alcohol Depend.*, v. 161, p. 95-103.

Kaner, E. F., H. O. Dickinson, F. Beyer, E. Pienaar, C. Schlesinger, F. Campbell, J. B. Saunders, B. Burnand, and N. Heather, 2009, The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review: *Drug Alcohol Rev.*, v. 28, no. 3, p. 301-323.

Kean, J. M., S. Rao, M. Wang, and R. L. Garcea, 2009, Seroepidemiology of human polyomaviruses: *PLoS.Pathog.*, v. 5, no. 3, p. e1000363.

Keane, J., S. Gershon, R. P. Wise, E. Mirabile-Levens, J. Kasznica, W. D. Schwieterman, J. N. Siegel, and M. M. Braun, 2001, Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent: *N.Engl.J.Med.*, v. 345, no. 15, p. 1098-1104.

Khanna, N. et al., 2009, Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study: *Clin.Infect.Dis.*, v. 48, no. 10, p. 1459-1466.

Kirchgesner, J., M. Lemaitre, F. Carrat, M. Zureik, F. Carbonnel, and R. Dray-Spira, 2018, Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: *Gastroenterology*, v. 155, no. 2, p. 337-346.

Klenerman, P., and A. Oxenius, 2016, T cell responses to cytomegalovirus: *Nat.Rev.Immunol.*, v. 16, no. 6, p. 367-377.

Knowles, W. A., P. Pipkin, N. Andrews, A. Vyse, P. Minor, D. W. Brown, and E. Miller, 2003, Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40: *J.Med.Virol.*, v. 71, no. 1, p. 115-123.

Kohli, R. et al., 2006, Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study: *Clin.Infect.Dis.*, v. 43, no. 1, p. 90-98.

Kolappan, C., and P. G. Gopi, 2002, Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis: *Thorax*, v. 57, no. 11, p. 964-966.

Kotton, C. N., and J. A. Fishman, 2005, Viral infection in the renal transplant recipient: *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 16, no. 6, p. 1758-1774.

Lachant, D. J., D. P. Croft, M. H. McGrane, D. J. Hardy, P. Prasad, and R. M. Kottmann, 2018, The clinical impact of pneumocystis and viral PCR testing on bronchoalveolar lavage in immunosuppressed patients: *Respir.Med.*, v. 145, p. 35-40.

- Ladinsky, M. S., C. Kieffer, G. Olson, M. Deruaz, V. Vrbanac, A. M. Tager, D. S. Kwon, and P. J. Bjorkman, 2014, Electron tomography of HIV-1 infection in gut-associated lymphoid tissue: *PLoS.Pathog.*, v. 10, no. 1, p. e1003899.
- Lakatos, P. L. et al., 2012, Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009: *Am.J.Gastroenterol.*, v. 107, no. 4, p. 579-588.
- Lawn, S. D., M. Badri, and R. Wood, 2005, Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort: *AIDS*, v. 19, no. 18, p. 2109-2116.
- Lawn, S. D., L. Myer, L. G. Bekker, and R. Wood, 2007, Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa: *AIDS*, v. 21, no. 3, p. 335-341.
- Le Gal, S., D. Toubas, A. Totet, F. Dalle, B. A. Abou, M. Y. Le, and G. Nevez, 2019, Pneumocystis Infection Outbreaks in Organ Transplantation Units in France: A Nation-Wide Survey: *Clin.Infect.Dis.*
- Lee, P., T. Plavina, A. Castro, M. Berman, D. Jaiswal, S. Rivas, B. Schlain, and M. Subramanyam, 2013, A second-generation ELISA (STRATIFY JCV DxSelect) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification: *J.Clin.Virol.*, v. 57, no. 2, p. 141-146.
- Leggio, L., D. E. Falk, M. L. Ryan, J. Fertig, and R. Z. Litten, 2020, Medication Development for Alcohol Use Disorder: A Focus on Clinical Studies: *Handb.Exp.Pharmacol.*, v. 258, p. 443-462.
- Lipsky, B. A. et al., 2012, 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections: *Clin.Infect.Dis.*, v. 54, no. 12, p. e132-e173.
- Ljungman, P., P. Griffiths, and C. Paya, 2002, Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: *Clin.Infect.Dis.*, v. 34, no. 8, p. 1094-1097.
- Longley, N. et al., 2008, Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda: *Clin.Infect.Dis.*, v. 47, no. 12, p. 1556-1561.
- Longworth, S. A., C. Vinnard, I. Lee, K. D. Sims, T. D. Barton, and E. A. Blumberg, 2014, Risk factors for nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: a case-control study: *Transpl.Infect.Dis.*, v. 16, no. 1, p. 76-83.
- Lortholary, O., A. Fontanet, N. Memain, A. Martin, K. Sitbon, and F. Dromer, 2005, Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France: *AIDS*, v. 19, no. 10, p. 1043-1049.
- Lundgren, J. D. et al., 2015, Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection: *N.Engl.J.Med.*, v. 373, no. 9, p. 795-807.
- Lundgren, J. D., C. Pedersen, N. Clumeck, J. M. Gatell, A. M. Johnson, B. Ledergerber, S. Vella, A. Phillips, and J. O. Nielsen, 1994, Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89. The AIDS in Europe Study Group: *BMJ*, v. 308, no. 6936, p. 1068-1073.

Manfredi, R., A. Nanetti, M. Ferri, and F. Chiodo, 2000, Pseudomonas spp. complications in patients with HIV disease: an eight-year clinical and microbiological survey: *Eur.J.Epidemiol.*, v. 16, no. 2, p. 111-118.

Marais, S., G. Meintjes, D. J. Pepper, L. E. Dodd, C. Schutz, Z. Ismail, K. A. Wilkinson, and R. J. Wilkinson, 2013, Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome: *Clin.Infect.Dis.*, v. 56, no. 3, p. 450-460.

Marhoffer, W., M. Stein, E. Maeser, and K. Federlin, 1992, Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes: *Diabetes Care*, v. 15, no. 2, p. 256-260.

Martin-Blondel, G. et al., 2015, Therapeutic use of CCR5 antagonists is supported by strong expression of CCR5 on CD8(+) T cells in progressive multifocal leukoencephalopathy-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: *Acta Neuropathol.*, v. 129, no. 3, p. 463-465.

Martin-Garrido, I., E. M. Carmona, U. Specks, and A. H. Limper, 2013, Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab: *Chest*, v. 144, no. 1, p. 258-265.

Mary-Krause, M. et al., 2014, Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4): *Int.J.Epidemiol.*, v. 43, no. 5, p. 1425-1436.

Maurice, J. B., A. Patel, A. J. Scott, K. Patel, M. Thursz, and M. Lemoine, 2017a, Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection: *AIDS*, v. 31, no. 11, p. 1621-1632.

Maurice, J. B., A. Patel, A. J. Scott, K. Patel, M. Thursz, and M. Lemoine, 2017b, Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection: *AIDS*, v. 31, no. 11, p. 1621-1632.

May, M. et al., 2007, Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies: *AIDS*, v. 21, no. 9, p. 1185-1197.

May, M. T. et al., 2014, Cohort profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC): *Int.J.Epidemiol.*, v. 43, no. 3, p. 691-702.

Mayer, K. H. et al., 2018, Excess Clinical Comorbidity Among HIV-Infected Patients Accessing Primary Care in US Community Health Centers: *Public Health Rep.*, v. 133, no. 1, p. 109-118.

McDonald, H. I., S. L. Thomas, and D. Nitsch, 2014, Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review: *BMJ Open.*, v. 4, no. 4, p. e004100.

Meintjes, G. et al., 2018, Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS: *N.Engl.J.Med.*, v. 379, no. 20, p. 1915-1925.

Meintjes, G., R. J. Wilkinson, C. Morroni, D. J. Pepper, K. Rebe, M. X. Rangaka, T. Oni, and G. Maartens, 2010, Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: *AIDS*, v. 24, no. 15, p. 2381-2390.

Mercie, P. et al., 2018, Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial: *Lancet HIV.*, v. 5, no. 3, p. e126-e135.

Michel, L., M. P. Carrieri, L. Fugon, P. Roux, H. J. Aubin, F. Lert, Y. Obadia, and B. Spire, 2010, Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals

(ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention: *AIDS Care*, v. 22, no. 9, p. 1136-1145.

Miguez-Burbano, M. J., D. Ashkin, A. Rodriguez, R. Duncan, A. Pitchenik, N. Quintero, M. Flores, and G. Shor-Posner, 2005, Increased risk of *Pneumocystis carinii* and community-acquired pneumonia with tobacco use in HIV disease: *Int.J.Infect.Dis.*, v. 9, no. 4, p. 208-217.

Mocroft, A. et al., 2003, Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study: *Lancet*, v. 362, no. 9377, p. 22-29.

Mocroft, A. et al., 2010, Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL?: *Clin.Infect.Dis.*, v. 51, no. 5, p. 611-619.

Mocroft, A. et al., 2009, Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal: *Clin.Infect.Dis.*, v. 48, no. 8, p. 1138-1151.

Molina, P. E., K. I. Happel, P. Zhang, J. K. Kolls, and S. Nelson, 2010, Focus on: Alcohol and the immune system: *Alcohol Res.Health*, v. 33, no. 1-2, p. 97-108.

Mori, M., N. Aoki, H. Shimada, M. Tajima, and K. Kato, 1992, Detection of JC virus in the brains of aged patients without progressive multifocal leukoencephalopathy by the polymerase chain reaction and Southern hybridization analysis: *Neurosci.Lett.*, v. 141, no. 2, p. 151-155.

Morlat, P. et al., 2014, Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000: *AIDS*, v. 28, no. 8, p. 1181-1191.

Mottin, D., M. Denis, H. Dombret, J. Rossert, C. Mayaud, and G. Akoun, 1987, Role for steroids in treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: *Lancet*, v. 2, no. 8557, p. 519.

Mubanga, E., A. Patel, O. K. Siddiqi, B. A. Hanson, X. Dang, S. Lakhi, G. Mulundu, N. Bender, and I. J. Koranik, 2019, Progressive multifocal leukoencephalopathy in Zambia is caused by JC virus with prototype regulatory region: *J.Neurovirol.*

Muller, M., S. Wandel, R. Colebunders, S. Attia, H. Furrer, and M. Egger, 2010, Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis: *Lancet Infect.Dis.*, v. 10, no. 4, p. 251-261.

Murphy, E. L., D. DeVita, H. Liu, E. Vittinghoff, P. Leung, D. H. Ciccarone, and B. R. Edlin, 2001, Risk factors for skin and soft-tissue abscesses among injection drug users: a case-control study: *Clin.Infect.Dis.*, v. 33, no. 1, p. 35-40.

Nasi, M. et al., 2017, Ageing and inflammation in patients with HIV infection: *Clin.Exp.Immunol.*, v. 187, no. 1, p. 44-52.

Nauseef, W. M., 2007, How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view: *Immunol.Rev.*, v. 219, p. 88-102.

Nightingale, S. D., L. T. Byrd, P. M. Southern, J. D. Jockusch, S. X. Cal, and B. A. Wynne, 1992, Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients: *J.Infect.Dis.*, v. 165, no. 6, p. 1082-1085.

Nussbaum, J. C. et al., 2010, Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi: *Clin.Infect.Dis.*, v. 50, no. 3, p. 338-344.

Nutt, D., L. A. King, W. Saulsbury, and C. Blakemore, 2007, Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse: *Lancet*, v. 369, no. 9566, p. 1047-1053.

O'Connor, J. et al., 2017, Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per μL : secondary outcome results from a randomised controlled trial: *Lancet HIV.*, v. 4, no. 3, p. e105-e112.

Oncken, C., D. Gonzales, M. Nides, S. Rennard, E. Watsky, C. B. Billing, R. Anziano, and K. Reeves, 2006, Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation: *Arch.Intern.Med.*, v. 166, no. 15, p. 1571-1577.

Outteryck, O. et al., 2012, Anti-JCV antibody prevalence in a French cohort of MS patients under natalizumab therapy: *J.Neurol.*, v. 259, no. 11, p. 2293-2298.

Panackal, A. A. et al., 2015, Paradoxical Immune Responses in Non-HIV Cryptococcal Meningitis: *PLoS.Pathog.*, v. 11, no. 5, p. e1004884.

Park, J. C., D. Buono, D. K. Smith, J. F. Peipert, J. Sobel, A. Rompalo, and R. S. Klein, 2002, Urinary tract infections in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection: *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 187, no. 3, p. 581-588.

Park, M. K., D. R. Hospenhal, and J. E. Bennett, 1999, Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting: *Clin.Infect.Dis.*, v. 28, no. 3, p. 629-633.

Patra, J., P. Jha, J. Rehm, and W. Suraweera, 2014, Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries: *PLoS.One.*, v. 9, no. 5, p. e96433.

Phair, J., A. Munoz, R. Detels, R. Kaslow, C. Rinaldo, and A. Saah, 1990, The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group: *N.Engl.J.Med.*, v. 322, no. 3, p. 161-165.

Phan-Ba, R., S. Belachew, O. Outteryck, G. Moonen, C. Sindic, M. Vokaer, and P. Vermersch, 2012, The earlier, the smaller, the better for natalizumab-associated PML: in MRI vigilance veritas?: *Neurology*, v. 79, no. 10, p. 1067-1069.

Plavina, T. et al., 2014, Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: *Ann.Neurol.*, v. 76, no. 6, p. 802-812.

Pol, S., P. Artru, V. Thepot, P. Berthelot, and B. Nalpas, 1996, Improvement of the CD4 cell count after alcohol withdrawal in HIV-positive alcoholic patients: *AIDS*, v. 10, no. 11, p. 1293-1294.

Ponce, C. A., M. Gallo, R. Bustamante, and S. L. Vargas, 2010, *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population: *Clin.Infect.Dis.*, v. 50, no. 3, p. 347-353.

- Poowanawittayakom, N., A. Dutta, S. Stock, S. Touray, R. T. Ellison, III, and S. M. Levitz, 2018, Reemergence of Intravenous Drug Use as Risk Factor for Candidemia, Massachusetts, USA: *Emerg.Infect.Dis.*, v. 24, no. 4.
- Protopopescu, C., F. Raffi, P. Roux, J. Reynes, P. Dellamonica, B. Spire, C. Leport, and M. P. Carrieri, 2009, Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data: *J.Antimicrob.Chemother.*, v. 64, no. 3, p. 599-606.
- Pyrgos, V., A. E. Seitz, C. A. Steiner, D. R. Prevots, and P. R. Williamson, 2013, Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997-2009: *PLoS.One.*, v. 8, no. 2, p. e56269.
- Rajasingham, R., R. M. Smith, B. J. Park, J. N. Jarvis, N. P. Govender, T. M. Chiller, D. W. Denning, A. Loyse, and D. R. Boulware, 2017, Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis: *Lancet Infect.Dis.*, v. 17, no. 8, p. 873-881.
- Ramadas, A. V., S. Gunesh, G. A. Thomas, G. T. Williams, and A. B. Hawthorne, 2010, Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates: *Gut*, v. 59, no. 9, p. 1200-1206.
- Ramos, J. M., C. Robledano, M. Masia, S. Belda, S. Padilla, J. C. Rodriguez, and F. Gutierrez, 2012, Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test: *BMC.Infect.Dis.*, v. 12, p. 169.
- Rao, N. A., J. Zhang, and S. Ishimoto, 1998, Role of retinal vascular endothelial cells in development of CMV retinitis: *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.*, v. 96, p. 111-123.
- Redelman-Sidi, G., O. Michielin, C. Cervera, C. Ribí, J. M. Aguado, M. Fernandez-Ruiz, and O. Manuel, 2018, ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors): *Clin.Microbiol.Infect.*, v. 24 Suppl 2, p. S95-S107.
- Revolinski, S. L., and L. S. Munoz-Price, 2019, Clostridium difficile in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention: *Clin.Infect.Dis.*, v. 68, no. 12, p. 2144-2153.
- Ribeiro, T., M. J. Fleury, E. Granieri, M. Castellazzi, F. Martini, E. Mazzoni, P. Coursaget, and M. Tognon, 2010, Investigation of the prevalence of antibodies against neurotropic polyomaviruses BK, JC and SV40 in sera from patients affected by multiple sclerosis: *Neurol.Sci.*, v. 31, no. 4, p. 517-521.
- Rigotti, N. A., A. L. Pipe, N. L. Benowitz, C. Arteaga, D. Garza, and S. Tonstad, 2010, Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial: *Circulation*, v. 121, no. 2, p. 221-229.
- Robbins, G. K., K. L. Johnson, Y. Chang, K. E. Jackson, P. E. Sax, J. B. Meigs, and K. A. Freedberg, 2010, Predicting virologic failure in an HIV clinic: *Clin.Infect.Dis.*, v. 50, no. 5, p. 779-786.
- Robert-Gangneux, F., and M. L. Darde, 2012, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis: *Clin.Microbiol.Rev.*, v. 25, no. 2, p. 264-296.

Robert-Gangneux, F. et al., 2018, Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010-2014: *Emerg.Infect.Dis.*, v. 24, no. 8, p. 1497-1504.

Rolland, B. et al., 2017, [Misuse and dependence on prescription opioids: Prevention, identification and treatment]: *Rev.Med.Interne*, v. 38, no. 8, p. 539-546.

Roman, A. et al., 2014, The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients: *Transplant.Rev.(Orlando.)*, v. 28, no. 2, p. 84-91.

Roux, P. et al., 2016, Innovative community-based educational face-to-face intervention to reduce HIV, hepatitis C virus and other blood-borne infectious risks in difficult-to-reach people who inject drugs: results from the ANRS-AERLI intervention study: *Addiction*, v. 111, no. 1, p. 94-106.

Roux, P., V. Villes, D. Bry, B. Spire, I. Feroni, F. Marcellin, and M. P. Carrieri, 2008, Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France: *Addict.Behav.*, v. 33, no. 12, p. 1625-1629.

Rudd, R. A., P. Seth, F. David, and L. Scholl, 2016, Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015: *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.*, v. 65, no. 50-51, p. 1445-1452.

Ruiz-Cruz, M., C. Alvarado-de la Barrera, Y. Ablanado-Terrazas, and G. Reyes-Teran, 2014, Proposed clinical case definition for cytomegalovirus-immune recovery retinitis: *Clin.Infect.Dis.*, v. 59, no. 2, p. 298-303.

Saag, M. S. et al., 2004, Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial: *JAMA*, v. 292, no. 2, p. 180-189.

Sainz-de-la-Maza, S., J. L. Casado, M. J. Perez-Elias, A. Moreno, C. Quereda, S. Moreno, and I. Corral, 2016, Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leucoencephalopathy: *Eur.J.Neurol.*, v. 23, no. 5, p. 919-925.

Samet, J. H., D. M. Cheng, H. Libman, D. P. Nunes, J. K. Alperen, and R. Saitz, 2007, Alcohol consumption and HIV disease progression: *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.*, v. 46, no. 2, p. 194-199.

Santin, M., J. M. Garcia-Garcia, and J. Dominguez, 2016, Guidelines for the use of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection: *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.*, v. 34, no. 5, p. 303-313.

Santos, C. A., D. C. Brennan, R. D. Yusen, and M. A. Olsen, 2015, Incidence, Risk Factors and Outcomes of Delayed-onset Cytomegalovirus Disease in a Large Retrospective Cohort of Lung Transplant Recipients: *Transplantation*, v. 99, no. 8, p. 1658-1666.

Sargenti, K., A. Johansson, S. Bertilsson, I. Mattsby-Baltzer, D. Klintman, and E. Kalaitzakis, 2016, Dysfunction of Circulating Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes in Ambulatory Cirrhotics Predicts Patient Outcome: *Dig.Dis.Sci.*, v. 61, no. 8, p. 2294-2302.

Saunders, J. B., O. G. Aasland, T. F. Babor, J. R. de la Fuente, and M. Grant, 1993, Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II: *Addiction*, v. 88, no. 6, p. 791-804.

Sax, P. E. et al., 2019, Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials: *Clin.Infect.Dis.*

Sax, P. E. et al., 2015, 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*, v. 385, no. 9987, p. 2606-2615.

Schuckit, M. A., 2009, Alcohol-use disorders: *Lancet*, v. 373, no. 9662, p. 492-501.

Scott-Sheldon, L. A., K. B. Carey, K. Cunningham, B. T. Johnson, and M. P. Carey, 2016, Alcohol Use Predicts Sexual Decision-Making: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Experimental Literature: *AIDS Behav.*, v. 20 Suppl 1, p. S19-S39.

Serota, D. P., J. D. Wilson, and J. S. Merlin, 2018, Injection Drug Use-Associated Infective Endocarditis: *JAMA*, v. 320, no. 18, p. 1939.

Shah, B. R., and J. E. Hux, 2003, Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes: *Diabetes Care*, v. 26, no. 2, p. 510-513.

Shirley, D. K., R. J. Kaner, and M. J. Glesby, 2013, Effects of smoking on non-AIDS-related morbidity in HIV-infected patients: *Clin.Infect.Dis.*, v. 57, no. 2, p. 275-282.

Shoham, S., C. Cover, N. Donegan, E. Fulnecky, and P. Kumar, 2005, *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease: *Clin.Infect.Dis.*, v. 40, no. 3, p. 477-479.

Sierra-Madero, J. G. et al., 2014, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study: *Lancet HIV.*, v. 1, no. 2, p. e60-e67.

Singh, N., 2012, How I treat cryptococcosis in organ transplant recipients: *Transplantation*, v. 93, no. 1, p. 17-21.

Snydman, D. R., A. P. Limaye, L. Potena, and M. R. Zamora, 2011, Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation: *Transplant.Proc.*, v. 43, no. 3 Suppl, p. S1-S17.

Sogaard, O. S., N. Lohse, J. Gerstoft, G. Kronborg, L. Ostergaard, C. Pedersen, G. Pedersen, H. T. Sorensen, and N. Obel, 2008, Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995-2007: a Danish population-based, nationwide cohort study: *Clin.Infect.Dis.*, v. 47, no. 10, p. 1345-1353.

Sogaard, O. S. et al., 2013, Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons: incidence rates and risk factors: *J.Infect.*, v. 66, no. 5, p. 439-446.

Sopori, M., 2002, Effects of cigarette smoke on the immune system: *Nat.Rev.Immunol.*, v. 2, no. 5, p. 372-377.

Sroller, V. et al., 2014, Seroprevalence rates of BKV, JCV, and MCPyV polyomaviruses in the general Czech Republic population: *J.Med.Virol.*, v. 86, no. 9, p. 1560-1568.

Stolt, A., K. Sasnauskas, P. Koskela, M. Lehtinen, and J. Dillner, 2003, Seroepidemiology of the human polyomaviruses: *J.Gen.Virol.*, v. 84, no. Pt 6, p. 1499-1504.

Sun, H. Y. et al., 2015, Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression: *Clin.Infect.Dis.*, v. 60, no. 1, p. 36-44.

Sundqvist, E. et al., 2014, JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants: *PLoS.Pathog.*, v. 10, no. 4, p. e1004084.

Tada, H., J. Rappaport, M. Lashgari, S. Amini, F. Wong-Staal, and K. Khalili, 1990, Trans-activation of the JC virus late promoter by the tat protein of type 1 human immunodeficiency virus in glial cells: *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, v. 87, no. 9, p. 3479-3483.

Tassie, J. M., J. Gasnault, M. Bentata, J. Deloumeaux, F. Boue, E. Billaud, and D. Costagliola, 1999, Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. *Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database on HIV: AIDS*, v. 13, no. 14, p. 1881-1887.

Temfack, E. et al., 2019, Impact of Routine Cryptococcal Antigen Screening and Targeted Preemptive Fluconazole Therapy in Antiretroviral-naive Human Immunodeficiency Virus-infected Adults With CD4 Cell Counts <100/ μ L: A Systematic Review and Meta-analysis: *Clin.Infect.Dis.*, v. 68, no. 4, p. 688-698.

Thiele, G. M., G. Szabo, E. J. Kovacs, A. P. Bautista, L. Sosa, and T. R. Jerrells, 2002, Modulation of immunity and viral-host interactions by alcohol: *Alcohol Clin.Exp.Res.*, v. 26, no. 12, p. 1897-1908.

Thirion, X., R. Sambuc, and J. L. San Marco, 1988, [Anonymity in epidemiological surveys: study and initiation of a new method]: *Rev.Epidemiol.Sante Publique*, v. 36, no. 1, p. 36-42.

Torok, M. E. et al., 2011, Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis: *Clin.Infect.Dis.*, v. 52, no. 11, p. 1374-1383.

Toruner, M., E. V. Loftus, Jr., W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, R. Orenstein, W. J. Sandborn, J. F. Colombel, and L. J. Egan, 2008, Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: *Gastroenterology*, v. 134, no. 4, p. 929-936.

Traversy, G., and J. P. Chaput, 2015, Alcohol Consumption and Obesity: An Update: *Curr.Obes.Rep.*, v. 4, no. 1, p. 122-130.

Tron, L., F. Lert, B. Spire, and R. Dray-Spira, 2014, Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: heterogeneity across the various groups of people living with HIV: *PLoS.One.*, v. 9, no. 9, p. e107451.

Tron, L., F. Lert, B. Spire, and R. Dray-Spira, 2019, Behavioral cardiovascular risk factors in HIV-infected people in France: Diversity of profiles across groups requires an urgent and tailored preventive approach: *Rev.Epidemiol.Sante Publique*, v. 67, no. 1, p. 21-31.

Valiathan, R., M. J. Miguez, B. Patel, K. L. Arheart, and D. Asthana, 2014, Tobacco smoking increases immune activation and impairs T-cell function in HIV infected patients on antiretrovirals: a cross-sectional pilot study: *PLoS.One.*, v. 9, no. 5, p. e97698.

Vermersch, P., L. Kappos, R. Gold, J. F. Foley, T. Olsson, D. Cadavid, C. Bozic, and S. Richman, 2011, Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: *Neurology*, v. 76, no. 20, p. 1697-1704.

- Viscidi, R. P. et al., 2011, JC virus antibody and viremia as predictors of progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-1-infected individuals: *Clin.Infect.Dis.*, v. 53, no. 7, p. 711-715.
- Wandeler, G., L. F. Johnson, and M. Egger, 2016, Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population: *Curr.Opin.HIV.AIDS*, v. 11, no. 5, p. 492-500.
- Weill-Barillet, L., J. Pillonel, C. Semaille, L. Leon, S. Y. Le, X. Pascal, F. Barin, and M. Jauffret-Roustide, 2016, Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey: *Rev.Epidemiol.Sante Publique*, v. 64, no. 4, p. 301-312.
- Williams, K. M. et al., 2016, The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis: *Bone Marrow Transplant.*, v. 51, no. 4, p. 573-580.
- Williamson, P. R., J. N. Jarvis, A. A. Panackal, M. C. Fisher, S. F. Molloy, A. Loyse, and T. S. Harrison, 2017, Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy: *Nat.Rev.Neurol.*, v. 13, no. 1, p. 13-24.
- Wolinsky, E., 1979, Nontuberculous mycobacteria and associated diseases: *Am.Rev.Respir.Dis.*, v. 119, no. 1, p. 107-159.
- Yangco, B. G., K. Buchacz, R. Baker, F. J. Palella, C. Armon, and J. T. Brooks, 2014, Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 cells/ μ L who are virologically suppressed on cART?: *AIDS Patient.Care STDS.*, v. 28, no. 6, p. 280-283.
- Yin, Z., B. D. Rice, P. Waight, E. Miller, R. George, A. E. Brown, R. D. Smith, M. Slack, and V. C. Delpech, 2012, Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009: *AIDS*, v. 26, no. 1, p. 87-94.
- Younossi, Z., and L. Henry, 2016, Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality: *Gastroenterology*, v. 150, no. 8, p. 1778-1785.
- Younossi, Z. M., A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, and M. Wymer, 2016, Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: *Hepatology*, v. 64, no. 1, p. 73-84.
- Zevin, A. S., L. McKinnon, A. Burgener, and N. R. Klatt, 2016, Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation: *Curr.Opin.HIV.AIDS*, v. 11, no. 2, p. 182-190.
- Zhang, L., Z. Li, Z. Wan, A. Kilby, J. M. Kilby, and W. Jiang, 2015, Humoral immune responses to *Streptococcus pneumoniae* in the setting of HIV-1 infection: *Vaccine*, v. 33, no. 36, p. 4430-4436.
- Zhu, L. P., J. Q. Wu, B. Xu, X. T. Ou, Q. Q. Zhang, and X. H. Weng, 2010, Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007: *Med.Mycol.*, v. 48, no. 4, p. 570-579.