



HAL
open science

Restauration du ratio CD4/CD8 chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral, et risques de maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien

Fabienne Caby

► **To cite this version:**

Fabienne Caby. Restauration du ratio CD4/CD8 chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral, et risques de maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien. Santé publique et épidémiologie. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS360 . tel-03678940

HAL Id: tel-03678940

<https://theses.hal.science/tel-03678940>

Submitted on 25 May 2022

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.



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

CRÉATEURS DE FUTURS
DEPUIS 1257

**THESE DE DOCTORAT DE
SORBONNE UNIVERSITE**

Spécialité
Épidémiologie clinique

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris :
Épidémiologie et Sciences de l'information Biomédicale

Présentée par

Fabienne CABY

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de SORBONNE UNIVERSITE

Restauration du ratio CD4/CD8

**chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral,
et risques de maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien**

Soutenue le 10 Décembre 2021

Devant le jury composé de :

Mme Sophie Grabar, MCU-PH

Mme Murielle Mary-Krause, Ingénieure de Recherche

Mr Olivier Lambotte, PU-PH

Mr Alain Makinson, MCU-PH

Mr Nicolas Nagot, PU-PH

Directrice de thèse

Co-directrice de thèse

Rapporteur

Rapporteur

Examinateur

Remerciements

Chère Sophie, chère Murielle,

Merci infiniment d'avoir dirigé ce travail, qui fut de longue haleine pour moi...et donc pour vous ! Merci à toi Sophie, pour ton exigence et pour tes conseils avisés, toujours livrés en toute sérénité. Merci à toi Murielle, pour ton pragmatisme, tes suggestions constructives et ton optimisme à toute épreuve ! Merci à toutes les deux pour tous les échanges que nous avons eus, qui m'ont permis d'apprendre en épidémiologie et d'avancer dans mes travaux. Cette thèse représente pour moi une vraie tranche de vie (mes enfants ont vieilli de, respectivement, 71% et 110% de l'âge qu'ils avaient en début de thèse !), avec ses hauts et ses bas qui s'en sont inévitablement mêlés. Alors, Sophie et Murielle, merci aussi, du fond du cœur, pour votre soutien indéfectible et crucial dans les moments de spleen (...et de splines!). Merci d'avoir guidé et d'avoir nourri ce chemin doctorant, j'espère pouvoir partager avec vous de futures aventures en recherche épidémiologique.

Merci à Dominique Costagliola, qui a été ma directrice de Master 2 et avec qui j'ai eu la chance de travailler pour chacun de mes trois travaux portant sur le ratio CD4/CD8. Merci de m'avoir accueillie dans l'Équipe 3 (puis 2) de l'IPLESP, et de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ces travaux de recherche. Merci pour ton expertise et ta rigueur qui ont été déterminantes dans l'avancement de mes travaux. Je n'oublie pas ton soutien dans les moments difficiles.

Merci beaucoup à Marguerite Guiguet, avec qui j'ai eu aussi le plaisir de travailler pour l'ensemble de mes trois travaux portant sur le ratio CD4/CD8. Nos bureaux étant voisins dans l'Unité, cette configuration a beaucoup favorisé les discussions, parfois très animées et toujours libres ! Merci Marguerite pour ce tout ce que tu m'as transmis, ton aide m'a été extrêmement précieuse.

Merci beaucoup à Philippe Flandre et à Fabrice Carrat, pour votre disponibilité et pour votre aide essentielle dans les analyses.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres des groupes de travail « Ratio CD4/CD8 » de la FHDH et « CD4/CD8 ratio and cancer risk » de la collaboration européenne COHERE, pour les nombreux échanges que j'ai pu avoir avec eux, extrêmement constructifs.

Monsieur Olivier Lambotte et Monsieur Alain Makinson, je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. Monsieur Nicolas Nagot, je vous remercie aussi très sincèrement d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse. Je suis très honorée de votre implication à tous les trois.

Je souhaite remercier tous les membres de l'Équipe 2 de l'IPLESP, en particulier : Jonathan, je te remercie pour ton incroyable disponibilité. Tu m'as permis de faire mes premiers pas sur SAS, sans trop de douleur, et tu m'as aidée à résoudre nombre de problèmes de données ou de statistiques, même tard le soir ! Merci beaucoup à vous, Laurence et Lambert, d'avoir répondu présent en cas de difficulté de codage ou de statistique. Je souhaite aussi remercier mes collègues doctorants Shamsi, Aliou et Hugues, avec qui il était toujours réconfortant d'échanger. Ce fut un plaisir de faire votre connaissance. Béatrice, Sandra, Alain et Serge, merci beaucoup pour votre aide sans faille pour les maudits problèmes administratifs et informatiques.

Un grand merci au service d'Immuno-Hématologie du Centre Hospitalier d'Argenteuil où j'ai grand plaisir à travailler depuis maintenant 3 ans, et où j'ai pu m'organiser pour poursuivre ce travail doctoral. Merci aussi à l'équipe des Maladies Infectieuses de la Pitié-Salpêtrière, d'où j'ai pu initier ce projet de thèse.

Enfin, je voudrais remercier ma chère famille, du fond du cœur. Romain, merci de m'avoir soutenue depuis l'initiative du Master 2 jusqu'à l'aboutissement de cette thèse et merci d'être là quoi qu'il arrive. Merci à mes enfants, Joshua et Rafaëlle, pour toute la vie et tout le bonheur qu'ils nous apportent. Merci à mes parents, mon frère et ma belle-famille pour leur amour et leur soutien constants.

Table des Matières

RESUME	7
ABSTRACT	8
PRODUCTION SCIENTIFIQUE.....	9
GLOSSAIRE.....	10
INTRODUCTION	11
CHAPITRE 1. État de l'art sur le Ratio CD4/CD8	16
1.1. Préambule : Rôle les lymphocytes T CD4 et T CD8 dans la réponse immunitaire en général et dans la réponse anti-VIH.....	16
1.2. Le ratio CD4/CD8 en population générale.....	20
1.3. Le ratio CD4/CD8 chez les PVVIH	27
1.3.1. Dynamique de restauration du ratio CD4/CD8 sous tARV	27
1.3.2. Facteurs associés à la restauration du ratio CD4/CD8 sous tARV.....	34
1.4. Le ratio CD4/CD8 comme facteur pronostique clinique chez les PVVIH traitées	39
1.4.1. Ratio CD4/ CD8 et marqueurs associés au vieillissement	39
1.4.2. Ratio CD4/ CD8 et morbi-mortalité non classant SIDA.....	40
1.4.2.1. Ratio CD4/CD8 et pathologies cardio-vasculaires.....	41
1.4.2.2. Ratio CD4/ CD8 et cancers non classant SIDA.....	41
1.4.2.3. Ratio CD4/ CD8 et autres pathologies non classant SIDA.....	42
1.4.3. Ratio CD4/CD8 et morbi-mortalité classant SIDA.....	43
1.4.3.1. Ratio CD4/CD8 et tuberculose	44
1.4.3.2. Cas particuliers de la MK et des LNH chez les PVVIH traitées.....	44
1.4.3.2.1. La maladie de Kaposi.....	44
1.4.3.2.2. Les Lymphomes non Hodgkiniens.....	47
CHAPITRE 2. Évolution au long cours du ratio CD4/CD8 et facteurs associés à sa restauration, chez les PVVIH sous traitement antirétroviral efficace, dans la cohorte ANRS-CO4 FHDH.....	50
2.1. Présentation de la base de données hospitalière française sur l'Infection par le VIH (French Hospital Database on HIV, ANRS-CO4 FHDH).....	50
2.1.1. Création de la cohorte ANRS-CO4 FHDH	50
2.1.2. Objectifs de la cohorte ANRS-CO4 FHDH.....	50
2.1.3. Données recueillies dans la cohorte ANRS-CO4 FHDH	51
2.2. Patients et Méthodes.....	53
2.2.1. Population d'étude	53

2.2.2.	Analyses statistiques : choix du modèle en présence d'évènements compétitifs.	53
2.3.	Application dans l'étude	57
2.3.1.	Définition de l'évènement d'intérêt	58
2.3.2.	Définition des évènements compétitifs	58
2.3.3.	Choix de la méthode statistique	58
2.3.4.	Temps origine et censure	59
2.3.5.	Variables incluses dans le modèle	59
2.3.6.	Conséquences du choix du modèle compétitif sur les résultats	60
2.4.	Résumé de l'article	61
2.5.	Article	62
2.6.	Résultats complémentaires	74
CHAPITRE 3. Ratio CD4/CD8 et risque de Maladie de Kaposi et de lymphomes non-Hodgkiniens chez les PVVIH traitées efficacement : Étude collaborative de 20 cohortes européennes.....76		
3.1.	Présentation de la collaboration de cohorte européenne COHERE	76
3.1.1.	Création et objectifs de COHERE	76
3.1.2.	Cohortes participant à COHERE	77
3.1.3.	Données recueillies dans COHERE	81
3.2.	Patients et Méthodes	82
3.2.1.	Population d'étude	82
3.2.2.	Analyses statistiques : Modélisation de variables continues par splines	82
3.2.2.1.	Options de modélisation des variables continues dans un modèle de régression	82
3.2.2.2.	Les splines cubiques restreintes	84
3.3.	Application dans l'étude	85
3.3.1.	Choix des méthodes statistiques, évènements d'intérêt	86
3.3.2.	Temps origine et censure	86
3.3.3.	Variables incluses dans le modèle	86
3.3.4.	Modélisation des variables immunologiques par splines cubiques restreintes	87
3.3.5.	Évaluation de l'association du ratio CD4/ CD8 avec le risque de MK et de LNH	88
3.4.	Résumé de l'article	89
3.5.	Article	91
3.6.	Analyses supplémentaires	102
3.6.1.	Facteurs non immuno-virologiques associés aux risques de Maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien	102
3.6.2.	Analyses de sensibilité avec censure du suivi en cas d'échec virologique	103
3.6.3.	Analyses de sensibilité à partir de 2005 : Impact des virémies de bas niveau sur les risques de MK et LNH.	105

CHAPITRE 4. Discussion générale	107
4.1. Synthèse	107
4.2. Discussion méthodologique	108
4.2.1. Avantages et limites de la cohorte française ANRS CO4-FHDH, et de la collaboration de cohortes européennes COHERE.....	108
4.2.2. Prise en compte des évènements compétitifs dans les analyses de survie	109
4.2.3. Difficultés de choix du seuil pour le ratio CD4/CD8	110
4.2.4. Intérêt des variables CD4 et CD8 pour comprendre celui du ratio CD4/CD8	111
4.3. Discussion Clinique	112
4.3.1. Apport de mon premier travail pour la pratique clinique	112
4.3.1.1. Bénéfice d'un tARV précoce	112
4.3.1.2. Impact du premier tARV sur la restauration du ratio CD4/CD8.....	114
4.3.2. Apport de mon second travail pour la pratique clinique.....	115
4.3.3. Associations statistiques avec le ratio CD4/CD8 et performance prédictive du ratio CD4/CD8	116
4.4. Conclusion et perspectives de recherche	117
BIBLIOGRAPHIE.....	120

RESUME

L'intérêt clinique du ratio CD4/CD8 chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) traitées est de plus en plus reconnu. En effet, la persistance d'un ratio CD4/CD8 bas sous tARV efficace a été associée à un niveau plus élevé d'activation immunitaire et à un risque plus élevé de morbidité classant ou non SIDA. Pour autant, du fait d'évènements devenus rares, peu d'études ont étudié la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 par sous-groupes de pathologies.

Ce travail doctoral a d'abord eu pour **objectif** d'évaluer l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 (≥ 1) sous tARV efficace, et d'identifier les facteurs associés à cette restauration, afin d'en mieux comprendre les mécanismes. Secondairement, il s'est agi d'évaluer l'association entre la restauration du ratio CD4/CD8 et le risque de maladie de Kaposi (MK) et de lymphome non Hodgkinien (LNH), qui font encore partie des cancers les plus fréquents chez les PVVIH traitées. **Mon premier travail doctoral** a été réalisé à partir de la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (ANRS-CO4 FHDH), chez 10 012 PVVIH traitées entre 2000 et 2010. J'ai pu montrer qu'après 8 ans de tARV efficace, moins d'un tiers des PVVIH restaurait le ratio CD4/CD8. Les trois facteurs principaux associés à une meilleure restauration étaient : l'initiation d'un tARV à un stade immuno-clinique précoce, l'initiation d'un tARV à une période récente et l'initiation d'un tARV avec un taux de CD8 bas. **Mon second travail doctoral** a été réalisé à partir des données de 20 cohortes de la **collaboration européenne COHERE**. Grâce cette vaste collaboration, j'ai pu préciser la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 chez 56 708 PVVIH traitées efficacement, pour les risques de MK et de LNH, y compris dans la sous population des PVVIH ayant des $CD4 \geq 500/mm^3$. Avoir un ratio CD4/CD8 bas sous tARV était associé à une augmentation du risque de MK, après ajustement sur le taux de CD4 et sur l'échec virologique au cours du temps. Les résultats étaient différents pour les LNH puisque le ratio CD4/CD8 n'était pas associé au risque de LNH. En revanche, un taux de CD8 élevé était associé à un risque augmenté de LNH. Chez les PVVIH ayant un taux de $CD4 \geq 500/mm^3$, l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK, ainsi que celle entre le taux de CD8 et le risque de LNH, étaient plus fortes.

Ainsi, une minorité de PVVIH parviennent à restaurer le ratio CD4/CD8 et celles initiant un tARV précocement et aux périodes récentes ont les meilleures chances de restaurer ce ratio. Garder un ratio CD4/CD8 bas ou un taux de CD8 élevé sous tARV, sont respectivement associés à un risque plus élevé de MK et de LNH, soulignant le rôle probable de l'hyperactivation immunitaire dans le développement de ces pathologies sous tARV. Ces biomarqueurs semblent davantage pertinents chez les PVVIH ayant un taux de $CD4 \geq 500/mm^3$.

ABSTRACT

The clinical relevance of the CD4/CD8 ratio in people living with HIV (PLWH) is increasingly recognized. This ratio is considered as a surrogate marker of systemic immune activation and, when persistently low, it reflects a clinical profile at higher risk of morbidity. However, few studies have evaluated the prognostic value of the CD4/CD8 ratio for specific clinical events, due to events that have become rarer in treated PLWH.

The **objective of this thesis** was, first, to assess the probability and determinants of CD4/CD8 ratio restoration (≥ 1) during long-term combined antiretroviral therapy (cART). In a second time, the objective was to evaluate the association between CD4/CD8 ratio restoration and Kaposi sarcoma (KS) or non-Hodgkin lymphoma (NHL) risk, in PLWH on efficient cART.

My first doctoral work was carried out using the French Hospital Database on HIV (ANRS-CO4 FHDH), in 10 012 PLWH treated between 2000 and 2010. After 8 years of effective cART, less than a third of PLWH had a CD4/CD8 ratio ≥ 1 . Three main factors were associated with a better CD4/CD8 ratio restoration: cART initiation at an early immuno-clinical stage, cART initiation at a recent calendar period, and cART initiation with a low CD8 count.

My second doctoral work was carried out using data from 20 cohorts participating to the European COHERE clinical cohort collaboration. Thanks to this large collaboration, it has been possible to evaluate the association between CD4/CD8 ratio and KS/NHL risks, among 56 708 efficiently treated PLWH, and more specifically in the subpopulation of PLWH with $CD4 \geq 500/mm^3$. A low CD4/CD8 ratio was associated with higher KS risk, even after adjustment for CD4 count and viral load. In contrast, the CD4/CD8 ratio was not associated with NHL risk, whereas very high CD8 counts ($\geq 2000/mm^3$) were associated with higher NHL risk. Secondary analyses conducted in the subgroup of PLWH with $CD4 \geq 500/mm^3$ showed a stronger association of both, the CD4/CD8 ratio for KS risk and the CD8 count for NHL risk.

CD4/CD8 ratio restoration occurred in minority of long-term treated PLWH. Treatment at the earliest stage, and starting cART in recent years appeared to be key determinants. Low CD4/CD8 ratios and high CD8 counts despite effective cART were associated with increased KS/NHL risks respectively, highlighting the role of immune activation in the development of these pathologies in treated PLWH. Both biomarkers, CD4/CD8 ratio and CD8 count, seemed to be more relevant in PLWH with a CD4 count $\geq 500 / mm^3$.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Articles originaux publiés

CD4/CD8 ratio restoration in long-term treated HIV-1 infected individuals.

AIDS 2017 Jul 31;31(12):1685-1695. doi: 10.1097/QAD.0000000000001533.

Caby F; writing committee of the CD4+/CD8+ Ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV (ANRS-CO4 FHDH):

F Caby, M Mary-Krause, X Duval, M Guiguet, F Boue, S Gallien, P Genet, G Gras, O Launay, G Le Loup, JD Lelievre, J Moreau, P Tattevin, E Teicher, D Zucman, L Weiss, S Grabar, Dominique Costagliola.

CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies.

Clin Infect Dis 2021 Jul 1;73(1):50-59. doi: 10.1093/cid/ciaa1137.

F Caby, M Guiguet, Laurence Weiss, Alan Winston, Jose M. Miro, Deborah Konopnicki, Vincent Le Moing, Fabrice Bonnet, Peter Reiss, Cristina Mussini, Isabelle Poizot-Martin, Ninon Taylor, Athanasios Skoutelis, Laurence Meyer, Cécile Goujard, Barbara Bartmeyer, Christoph Boesecke, Andrea Antinori, Eugenia Quiros-Roldan, Linda Wittkop, Casper Frederiksen, Antonella Castagna, Maria Christine Thurnheer, Veronica Svedhem, Sophie Jose, Dominique Costagliola, Murielle Mary-Krause and Sophie Grabar.

Pour le Groupe de travail “CD4/CD8 ratio and cancer risk” dans le cadre de la collaboration de cohortes européenne COHERE (the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) de EuroCoord.

Communications en congrès

- 1- **Poster** présenté au workshop **IWHOD 2018** (International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases), 22-24 mars 2018, Fuengirola, Espagne: “CD4/CD8 ratio and risk of Kaposi sarcoma in people living with HIV achieving suppressed viraemia on antiretroviral therapy”.
- 2- **Poster** présenté à la **22^e conférence internationale sur le SIDA (AIDS 2018)**, 23-27 juillet 2018: “CD4/CD8 ratio and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in people living with HIV achieving suppressed viraemia on antiretroviral therapy”

GLOSSAIRE

ANRS-CO4 FHDH : Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (French Hospital Database on HIV)

ART-CC : Antiretroviral Cohort Collaboration. Collaboration de cohortes Européennes et Américaines permettant d'étudier la morbidité SIDA et la mortalité des PVVIH, naïves de traitement antirétroviral à l'inclusion.

CD4 : Lymphocytes T CD4

CD8 : Lymphocytes T CD4

CMV : Cytomégalovirus

COHERE : The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe

CV : Charge virale VIH

HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes

INNTI : Inhibiteur non nucléos(t)idique de la transcriptase inverse

INSTI : Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

IP : Inhibiteur de la protéase

IST : Infection sexuellement transmissible

PrEP : Prophylaxie pré-Exposition contre l'infection par le VIH

PVVIH : Personne vivant avec le VIH

tARV : Traitement antirétroviral

UDIV : Usagers de Drogue par voie intra-veineuse

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est caractérisée par la déplétion progressive des lymphocytes T (LT) CD4 via différents mécanismes, dont la réponse cytotoxique des LT CD8 spécifiques du VIH (1). En plus de ce déficit immunitaire quantitatif, l'infection par le VIH est responsable, à tous les stades, d'une hyperactivation généralisée du système immunitaire (2). Cet état d'hyperactivation participe lui aussi à la déplétion des CD4 et induit par ailleurs une inflammation chronique et une immunosénescence avec déficit fonctionnel lymphocytaire T et B (3,4). En l'absence de traitement antirétroviral (tARV), l'ensemble de ces mécanismes aboutit au bout de 10 ans en médiane, au développement de manifestations cliniques opportunistes caractérisant le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) (5–8).

A partir de 1996, l'arrivée des Inhibiteurs de la Protéase administrés au sein de trithérapies antirétrovirales, a permis l'inhibition de la réplication du VIH de façon pérenne. Dès lors, la restauration immunitaire reflétée par la remontée du taux plasmatique de CD4 est devenue possible, associée au déclin considérable de la morbi-mortalité classant SIDA (9,10). Aujourd'hui, dans les pays à ressources élevées, la grande majorité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) diagnostiquées est traitée efficacement. En 2018, 88% des PVVIH avaient une charge virale < 200 copies/mL en France, et 85% en Europe de l'Ouest (11). De plus, la majorité des PVVIH traitées parviennent à restaurer le taux de CD4 au-delà de 500/mm³, comme le rapporte une étude issue de la cohorte hospitalière française sur l'infection par le VIH (ANRS CO4 FHDH), dans laquelle seulement 12% des PVVIH initiant un premier tARV après 2005 gardaient un taux de CD4 < 500/mm³ après 6 ans de contrôle virologique (12).

Restauration immunitaire imparfaite sous traitement : nature, causes et conséquences

La restauration immunitaire sous tARV reste le plus souvent imparfaite du fait de la persistance d'une activation immunitaire plus importante qu'en population générale (13–16). Les causes de cette hyperactivation immunitaire sont multiples. Parmi celles-ci, on peut citer :

- Le réservoir de l'infection à VIH, non éradicable par les thérapeutiques actuelles et à l'origine d'une stimulation antigénique persistante (15,17).
- La translocation bactérienne dès le stade de primo-infection, induite par la déplétion massive des CD4 de la muqueuse digestive, entéropathie qui n'est réparée qu'incomplètement sous tARV (13,18,19).
- D'autres co-infections virales chroniques comme l'infection à cytomégalovirus (CMV) ou aux virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), plus fréquentes chez les PVVIH qu'en population générale (20–25).

- L'exposition à des facteurs de risque comme l'obésité, le diabète ou le tabagisme, plus fréquente qu'en population générale, pourrait aussi contribuer à entretenir les dysfonctions immunitaires observées chez les PVVIH traitées (26–31).

Les conséquences cliniques délétères de cet état d'hyperactivation immunitaire ont été largement décrites au sein d'études longitudinales chez les PVVIH traitées, y compris chez celles ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, et pourraient expliquer en partie l'excès de risque de morbi-mortalité observé chez les PVVIH traitées par rapport à la population générale (13,32–39). Si ces travaux attestent de l'intérêt de disposer d'outils reflétant le niveau de dysfonction immunitaire chez les PVVIH traitées, les marqueurs biologiques étudiés étaient différents selon les études et pour bon nombre d'entre eux, non mesurables en routine clinique. La **figure 1** ci-dessous résume les liens entre l'activation immunitaire, ses causes et ses conséquences.

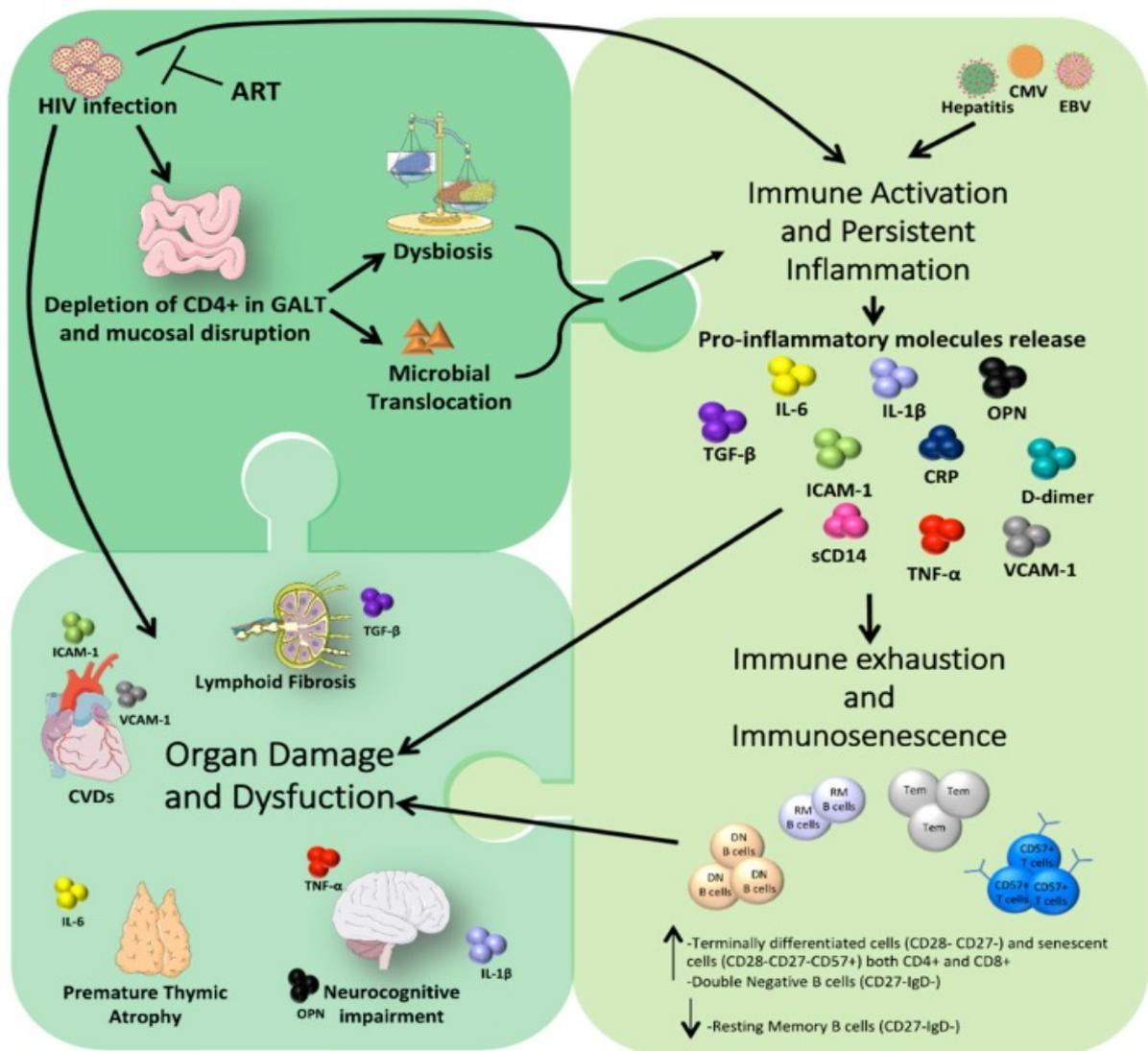


Figure 1. Activation immunitaire chez les PVVIH : causes et conséquences.

Source : Zicari *et al.* (13)

Marqueurs utilisés en routine et reflet de la qualité de la restauration immunitaire

Le taux de CD4 et la charge virale VIH plasmatiques (CV) sont les deux marqueurs pronostiques principaux de l'infection par le VIH, utilisés historiquement comme facteurs pronostiques du risque d'évolution vers le SIDA (40–42). Ils ont été et restent largement utilisés en routine clinique pour poser l'indication des tARV et des prophylaxies contre certaines infections opportunistes, pour évaluer l'efficacité virologique des tARV, ou encore pour apprécier le risque de transmission du VIH. Quant à l'efficacité des tARV sur la restauration immunitaire, elle reste le plus souvent évaluée, en routine clinique comme dans les essais thérapeutiques ou dans les études de cohorte, par le seul taux de CD4 (43).

Pourtant, ces deux marqueurs apparaissent insuffisants pour rendre compte de l'état global de restauration immunitaire des PVVIH traitées, notamment de l'état d'hyperactivation immunitaire persistant. En effet, même sous tARV efficace avec une CV indétectable, le niveau d'activation lymphocytaire T reste plus élevé que chez des individus non infectés par le VIH (44,45). De même, la restauration des LT CD4 au-delà 500/mm³, deuxième objectif des tARV (46), ne garantit pas la réparation de ces anomalies dysimmunitaires puisqu'une fréquence plus élevée de LT activés et sénescents a été rapportée dans ce contexte, par comparaison à des sujets non infectés par le VIH (47). Ainsi, d'autres marqueurs que la CV et le taux de CD4, pourraient s'avérer nécessaires pour informer de l'état d'activation immunitaire persistant chez les PVVIH traitées.

Intérêt du ratio CD4/CD8

Le ratio CD4/CD8 correspond au nombre de CD4 divisé par le nombre de CD8 présents dans le même volume de sang total d'un individu. Bien que peu utilisé jusque-là, le ratio CD4/CD8, disponible en routine, a émergé ces dernières années comme marqueur d'intérêt pour rendre compte du niveau d'activation immunitaire chez les PVVIH (48). De plus, une plus forte corrélation a été rapportée entre le ratio CD4/CD8 et le niveau d'activation immunitaire ou d'immunosénescence, qu'avec la CV, le taux de CD4 ou le taux de CD8 (49). D'autre part, dans le contexte des tARV, plusieurs études ont montré une corrélation inverse entre le ratio CD4/CD8 et le niveau des marqueurs d'activation lymphocytaire T membranaires (CD38+, HLA-DR+, PD-1+), d'activation monocytaire (CD14 soluble) ou d'immunosénescence (CD28- CD27- CD57+), y compris chez les PVVIH ayant un taux de CD4 \geq 500/mm³ (47,50–52). De la même façon, le niveau d'inflammation reflété par les marqueurs plasmatiques tels que l'IL6 ou la CRP ultra-sensible a été inversement corrélé au ratio CD4/CD8 (53). Enfin, un ratio CD4/CD8 bas (< 1) sous tARV a aussi été associé à

différents marqueurs du vieillissement tels que l'athéromatose infra-clinique ou un débit de filtration glomérulaire diminué (54–56).

Restauration du Ratio CD4/CD8 et ses mécanismes : Premier travail de thèse

Les résultats exposés précédemment suggérant qu'un ratio CD4/CD8 bas sous tARV reflète un profil immuno-clinique défavorable, plusieurs études ont cherché à évaluer dans quelle proportion les PVVIH restauraient le ratio CD4/CD8 sous tARV et quels étaient les mécanismes qui favorisaient ou au contraire limitaient cette restauration (57–63). Dans un travail précédant cette thèse, j'ai réalisé une étude transversale chez 719 PVVIH traitées efficacement au long cours, suivies au sein du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière à Paris. Seules 33% des PVVIH incluses avaient un ratio CD4/CD8 ≥ 1 , malgré 5 ans de contrôle virologique en médiane (64). Dans cette étude, un nadir de LT CD4 bas et une sérologie CMV positive étaient associés à un ratio CD4/CD8 < 1 . A contrario, les chances d'avoir un ratio CD4/CD8 ≥ 1 étaient augmentées pour les PVVIH qui avaient la durée de contrôle virologique la plus longue et pour celles ayant reçu un premier tARV à partir de 2002 comparé aux PVVIH traitées avant 1997.

Au moment du premier travail de cette thèse, peu d'études longitudinales avaient évalué la probabilité de restauration du ratio CD4/CD8 (≥ 1) sous tARV efficace au long cours. De plus, ces études étaient limitées dans leur suivi et avaient utilisé une méthodologie exposant à certains biais dans l'estimation de l'incidence de la restauration du ratio CD4/CD8. Enfin, les mécanismes de cette restauration n'étaient et ne sont toujours pas tous élucidés.

Afin de mieux documenter la restauration du ratio CD4/CD8, mon premier travail doctoral, réalisé au sein de la cohorte ANRS CO4 FHDH, a eu pour objectifs :

- **D'estimer l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 (≥ 1) chez les PVVIH traitées au long cours,**
- **D'identifier les facteurs associés à cette restauration.**

Ratio CD4/CD8 et risque de maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien : second travail de thèse

Partant du postulat que le ratio CD4/CD8 reflète l'état d'activation immunitaire sous tARV, phénomène central dans le développement des comorbidités des PVVIH, d'autres études de cohorte se sont intéressées à la valeur pronostique clinique de ce marqueur chez les PVVIH traitées. Dans ces études, le ratio CD4/CD8 a été inversement associé au risque de morbidité non classant SIDA (60), au risque de cancer non classant SIDA (59,65), ainsi qu'au risque de morbidité (57,66) et de mortalité (67) classant SIDA. Cependant, les phénomènes

physiopathologiques à l'origine de ces complications sont multifactoriels, différents d'une pathologie à l'autre, et la part de l'hyperactivation immunitaire dans leur développement pourrait varier selon les pathologies. Aussi peut-on se demander si la valeur pronostique clinique du ratio CD4/CD8 ne varie pas selon les pathologies ou sous-groupes de pathologies considérées. Au-delà du rôle de la réplication virale et du niveau d'immunodépression reflétée par le taux de CD4, le rôle de l'activation immunitaire a été largement suggéré dans le développement des cancers classant SIDA que sont la maladie de Kaposi (MK) et les lymphomes non Hodgkiniens (67–69). De plus, bien que l'incidence de ces pathologies soit en diminution, ces cancers comptent encore parmi les plus fréquents chez les PVVIH (70,71).

De ce fait, mon second travail doctoral a eu pour objectif d'évaluer l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK et de LNH chez les PVVIH traitées. Plus spécifiquement, je souhaitais étudier si, dans le contexte des tARV, le ratio CD4/CD8 pouvait apporter une information pronostique supplémentaire à celle apportée par le taux de CD4, et si cette information était la même pour la MK et les LNH. Ce second travail a été réalisé à partir de la collaboration de cohortes européennes COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe), afin de disposer d'un nombre suffisant de sujets pour étudier la survenue d'événements devenus rares chez les PVVIH traitées.

Le manuscrit de cette thèse commence par une revue bibliographique de l'état des connaissances sur le ratio CD4/CD8 en population générale et chez les PVVIH traitées (chapitre 1). Pour chacun des travaux de ma thèse, exposés respectivement aux chapitres 2 et 3, j'ai choisi de présenter, plus en détail que dans l'article publié, les cohortes à partir desquelles les études ont été réalisées (ANRS CO4 FHDH et COHERE), ainsi qu'un point méthodologique spécifique sur lequel les analyses se sont fondées (l'utilisation des risques compétitifs pour le premier travail et la modélisation d'une variable continue par splines pour le second travail). Les résultats sont présentés sous la forme de l'article publié, au sein des chapitres 2 et 3. Une discussion générale ainsi que les perspectives de la thèse sont présentées dans le dernier chapitre.

CHAPITRE 1. État de l'art sur le Ratio CD4/CD8

1.1. Préambule : Rôle des lymphocytes T CD4 et T CD8 dans la réponse immunitaire en général et dans la réponse anti-VIH

Pour une construction plus éclairée de mon travail doctoral, j'ai voulu rappeler ci-dessous le rôle des CD4 et CD8 dans la réponse immunitaire, et dans la réponse anti-VIH en particulier (72–74).

Le système immunitaire comporte deux grands modes de réponses aux agressions extérieures : **l'immunité innée et l'immunité adaptative.**

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Elle se met en place de manière rapide et spontanée, sans nécessité de contact préalable avec l'agent étranger. Il s'agit d'une réponse transitoire qui n'engendre pas de mémoire immunitaire. Parmi les acteurs de l'immunité innée, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) telles que les monocytes, les macrophages ou les cellules dendritiques, vont avoir un rôle déterminant, une fois activées, dans le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative.

Dans le contexte de l'infection à VIH, l'entrée du virus dans l'organisme va conduire à l'infection de ses cellules cibles, principalement les CD4 muqueux. Rapidement se met en place la réponse immunitaire innée, permettant la phagocytose du virus et le recrutement de cellules immunitaires au site de l'infection, ne faisant en fait qu'augmenter le nombre de cellules cibles et celui de cellules infectées par le VIH. Cette phase est caractérisée par un état inflammatoire avec une sécrétion importante de cytokines et de chimiokines. Incapables de contrôler l'infection, les réponses innées vont alors participer à la mise en place secondaire de la réponse immunitaire adaptative.

Contrairement à l'immunité innée, **l'immunité adaptative** engendre une mémoire immunitaire, caractérisée par la persistance pendant plusieurs années de clones lymphocytaires B et T, spécifiques de l'antigène présenté par les CPA, permettant une réponse plus rapide et plus intense en cas de nouvelle rencontre avec ce même antigène. L'immunité adaptative repose sur l'action coordonnée de différents types cellulaires parmi lesquels **les lymphocytes B**, principaux médiateurs de l'immunité humorale, et **les lymphocytes T (LT)**, principaux médiateurs de l'immunité cellulaire. Parmi les lymphocytes T (T pour thymus, organe dans lequel leur développement s'achève), on distingue deux grandes sous-populations qui nous intéressent plus particulièrement pour le sujet de cette thèse : **les lymphocytes T CD4, majoritairement auxiliaires** (en anglais T helper, Th), et **les lymphocytes T CD8, cytotoxiques.**

Le rôle principal des CD4 auxiliaires est la production de cytokines impliquées dans la génération et la régulation de la réponse immunitaire adaptative face à un antigène. Les CD4 naïfs sont activés par l'ensemble « antigène-CMH-II » (complexe majeur d'histocompatibilité de type II) présent en surface des CPA. Une fois activés, les CD4 se différencient en sous-populations définies selon le profil de sécrétion cytokinique, principalement les lymphocytes Th1, Th2 et Th17. Les lymphocytes Th1, produisent essentiellement l'interferon gamma et l'interleukine 2 (IL-2), et favorisent l'immunité à médiation cellulaire en permettant notamment l'activation des CD8 cytotoxiques. Les lymphocytes Th2 produisent plutôt l'IL-4, 5, 10, 13 et favorisent l'immunité à médiation humorale en permettant l'activation des lymphocytes B. Quant aux lymphocytes Th17, ils auraient un rôle clé dans l'inflammation locale, grâce à la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-17. Les **lymphocytes T régulateurs** (Treg) sont une sous-population de CD4, qui participe à la tolérance immunitaire en régulant les réponses des LT effecteurs CD4 et CD8, par leur action immunosuppressive. **Selon les études, les taux plasmatiques de CD4 rapportés en population générale varient de 671 à 1082/mm³ en médiane (75–84).**

Le rôle principal des lymphocytes T CD8 cytotoxiques est la mort cellulaire de la cellule-cible, reconnue par le complexe « antigène-CMH-I » qu'elle porte en surface (CPA, cellule infectée, cellule cancéreuse...). La reconnaissance de ce complexe par les CD8 naïfs entraîne leur activation et leur différenciation en CD8 effecteurs cytotoxiques, qui libèrent des granules cytotoxiques dans la cellule cible, induisant la lyse de cette dernière. Par la suite, les CD8 effecteurs cytotoxiques sont éliminés par apoptose ou deviennent des CD8 mémoires, grâce à l'intervention « régulatrice » des LTreg. Ces derniers permettent en effet le maintien de l'équilibre entre les CD8 effecteurs et les CD8 mémoires, en régulant notamment le niveau d'expression de « molécules de costimulation inhibitrices » telles que PD-1 (*programmed cell death 1*) en surface lymphocytaire. L'interaction de PD-1 avec son ligand PDL-1 (*programmed death-ligand 1*) aboutira à l'inhibition de différentes fonctions lymphocytaires T. La voie PD-1/PD-L1 est importante pour la mise en place de la mémoire immunitaire, mais aussi pour la sensibilité des LT activés à l'apoptose, et pour la prévention de « l'épuisement » des cellules effectrices. **Selon les études, les taux plasmatiques de CD8 rapportés en population générale varient de 460 à 619/mm³ en médiane (75–84).**

Ainsi, en population générale, le taux plasmatique de CD4 est le plus souvent supérieur à celui de CD8, résultant en un ratio CD4/CD8 >1.

Dans le contexte de l'infection par le VIH, les CD4 jouent un rôle central dans la pathogénèse de l'infection : Ils sont à la fois la cible principale du VIH qui s'y multiplie intensément, mais aussi les acteurs clés dans l'activation de la réponse spécifique anti-VIH Th1

comme Th2, induisant par ce biais, leur propre destruction. Dès les premières semaines de l'infection par le VIH, les CD4 activés entraînent, par réponse Th1, une activation et une amplification de la **réponse CD8**, comme en témoignent les taux plasmatiques élevés de CD8 en valeur absolue comme en pourcentage (85), permettant un contrôle initial mais partiel de la réplication virale. La réponse CD8 anti-VIH persiste de façon importante tout au long de l'évolution de l'infection, jusqu'au stade ultime. Cependant, son incapacité à contrôler totalement la réplication virale va conduire à l'apparition de virus mutants, échappant aux réponses CD8 et nécessitant la stimulation de nouveaux CD8. En parallèle, est enclenché le processus de déplétion des CD4 qui découle (86) de la réponse cytotoxique des CD8 anti-VIH, mais aussi d'autres mécanismes comme l'effet cytopathogène induit par certaines protéines virales, aboutissant à l'apoptose des CD4 infectés.

Ainsi, comme l'illustre la **figure 2**, l'infection par le VIH entraîne rapidement la diminution du taux de CD4 et l'augmentation du taux de CD8, résultant en un ratio CD4/CD8 inversé (<1), le plus souvent dès la primo-infection (87).

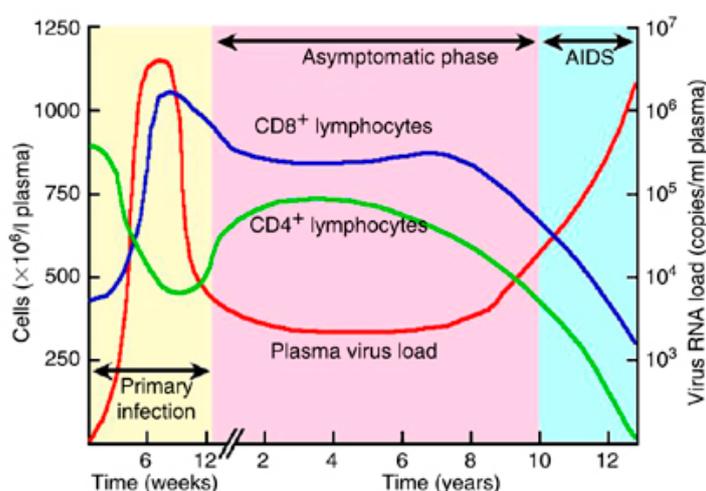


Figure 2. Évolution des taux de lymphocytes T CD4, T CD8 et de la virémie VIH au cours de l'infection par le VIH non traitée.

Source : Munier *et al.* (2)

Du fait de la persistance virale et de l'émergence constante de virus mutants, le système immunitaire est continuellement stimulé, entraînant une **hyperactivation immunitaire** générale et lymphocytaire en particulier. Cette hyperactivation immunitaire est dirigée contre le VIH, mais aussi contre d'autres cibles comme le CMV, dont la réactivation est plus fréquente dans ce contexte, ou encore contre certains produits microbiens de la flore intestinale, dont la translocation est exacerbée par l'entéropathie liée au VIH. Dans ce contexte, on assiste à l'accumulation de LTreg avec un déséquilibre de la différenciation des LT effecteurs/mémoires et une surexpression de molécules de costimulation inhibitrices comme PD-1, en surface des

LT effecteurs. Il en résulte un état d'épuisement des capacités du système immunitaire avec une perte de fonctionnalité et une durée de vie raccourcie des lymphocytes hyperactivés T comme B, conduisant à un état d'**immunosénescence**. De nombreux marqueurs d'activation en surface des lymphocytes témoignent de cette activation immunitaire, comme les molécules CD25, HLA-DR, CD38, le récepteur à l'IL2 ou la molécule PD-1 (85,88). Cette hyperactivation immunitaire contribue fortement à la déplétion des CD4.

Sous tARV, le contrôle de la réplication virale au long cours induit une diminution importante de l'activation immunitaire qui permet la restauration quantitative des CD4 circulant pour la plupart des PVVIH traitées. Cependant, la restauration immunitaire reste souvent incomplète, du fait de la **persistance d'une activation immunitaire**. Cela pourrait être le résultat d'une altération de la fonction inhibitrice des LTreg et d'une diminution de la fonctionnalité des LT CD8 spécifiques exprimant des niveaux élevés de PD-1/PD-L1.

La **figure 3** ci-dessous permet de résumer les principaux événements immunologiques au cours de l'infection par le VIH.

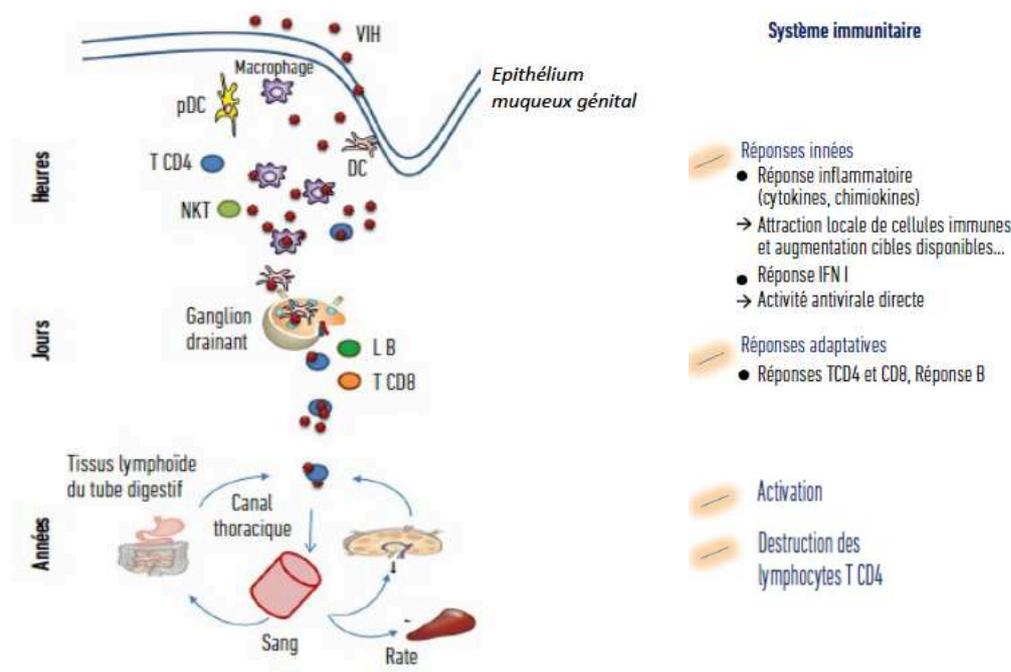


Figure 3. Principaux événements immunologiques au cours des heures, jours et années suivant la contamination par le VIH.
D'après Carcelain *et al.* (72)

1.2. Le ratio CD4/CD8 en population générale

Le ratio CD4/CD8 est obtenu au cours de la réalisation d'un immunophénotypage lymphocytaire, permettant d'analyser les caractéristiques des lymphocytes circulants dans le sang d'un individu. Il correspond au nombre de CD4 divisé par le nombre de CD8 présents dans le même volume de sang total. Les variations du ratio CD4/CD8 reflètent donc les variations des taux circulants des lymphocytes T CD4 et T CD8.

En population générale, les valeurs du ratio CD4/CD8 sont, le plus souvent, supérieures à 1, allant chez les individus de 16 ans et plus, de 1.1 à 2.1 en médiane et de 1.4 à 1.8 en moyenne selon les études (64,75–82,84,89,90), résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Études ayant décrit les valeurs du ratio CD4/CD8 en population générale âgée de 16 ans et plus, classées par régions du monde et par années.

	<i>Valiathan et al.</i> Immunobiology	<i>Tollerud et al.</i> J Clin Immunol	<i>Jentsch et al.</i> Clin Immunol	<i>Bisset et al.</i> Eur J Haematol	<i>Bofill et al.</i> Clin Exp Immunol	<i>Reichter et al.</i> Clin Immunol Immunopathol	<i>Yaman et al.</i> Med Princ Pract	<i>Al Qouzi et al.</i> Clin Diagn Lab Immunol
	2014	1989	2005	2004	1992	1991	2005	2001
Région	Amérique du Nord		Europe			Maghreb	Moyen-Orient	
Pays	USA (Floride)	USA	Allemagne	Suisse	Royaume-Uni	Belgique/Suède/ Royaume Uni (Éthnies caucasiennes)	Turquie	Arabie Saoudite
Personnes incluses (n)	100	266	100	70	600	271	220	209
Ratio CD4/CD8								
Moyenne (écart-type)	1.8	1.83 (0.54)			1.51	1.4	1.68 (0.43) 1.71 (0.46) F/ 1.66 (0.40) H	1.6 (0.7)
IC _{95%}	1.7-1.9		0.9-5.0	1.0-5.0	0.66-3.52	0.6-2.8	1.06–2.76	
Médiane	1.7		1.9 1.9F /1.6H	2.1	1.5	1.3	1.65	
Min-Max	0.6-4.4							
CD4 (/mm³)								
Moyenne (écart-type)	1004	1036 (296)			830		1095 (391) 1076 (410) F /1112 (373) H	869 (310)
IC _{95%}	942-1066			309-1139	410-1540		437–2072	
Médiane	931			691	790		1055	
Min-Max		294-1590						
CD8 (/mm³)								
Moyenne (écart-type)	591	596 (174)			560		669 (239) 648 (242) F/ 687 (235) H	615 (278)
IC _{95%}	544-637			137-823	230-1090		307–1184	
Médiane	522			347	520		630	
Min-Max		222-914						

	Okomo <i>et al.</i> Health Sci Dis 2011	Oladepo <i>et al.</i> Clin Vaccine Immunol 2009	Klose <i>et al.</i> Clin Vaccine Immunol 2007	Kassu <i>et al.</i> Clin diagn Labo Immunol 2001		Dras <i>et al.</i> Indian J Med Sci 2008	Uppal <i>et al.</i> Cytometry B Clin Cytom 2006	Chng <i>et al.</i> Clin diagn Lab Immunol 2004	
Région	Afrique Sub-Saharienne			Afrique Sub-Saharienne et Europe			Asie		
Pays	Cameroun	Nigeria	Burkina Faso	Ethiopie	Pays Bas	Inde, région Ouest	Inde	Singapour	
				Akaki	Wonji				
Personnes incluses (n)	137	2570	186	218	562	678	252	94	232
Ratio CD4/CD8									
Moyenne (écart-type)	1.63	2.3 (2.2)					1.7	1.43	
IC_{95%}		0.7–5.3	0.9-2.8	0.52-2.60 F/ 0.41-2.57 H	0.6-2.8	0.89-4.67	0.39-3.02	0.69-2.83	
Médiane		1.9 2.0 F/ 1.9 H	1.7	1.20F/ 1.10 H	1.40	1.96	1.34 1.49F /1.22H	1.33	
Min-Max	0.70-3.42								
CD4 (/mm³)									
Moyenne (écart-type)	927	847 (307)					865	838	
IC_{95%}		365–1571	631-1718	(386-1355) F/ (391-1145) H	337-1257	490-1750	430-1740	401-1451	
Médiane		812 892 F/ 746 H	1082	749 F/ 671 H	675	930	771 839F /705H	814	
Min-Max	485-2000								
CD8 (/mm³)									
Moyenne (écart-type)	609	435 (191)					552	642	
IC_{95%}		145–884	328-1167	(258-1301) F/ (249-1933) H	180-1253	200-1100	218-1396	243-1206	
Médiane		401 F/ 417 H	600	617 F/ 619 H	475	460	555 561 F /552 H	616	
Min-Max	201-1362								

Influence de l'âge

Parmi les études qui se sont intéressées à la valeur du ratio CD4/CD8 en population générale, plusieurs ont rapporté une augmentation de la valeur de ce paramètre avec l'âge.

Une étude de la collaboration de la cohorte américano-européenne ART-CC (Antiretroviral Therapy-Cohort Collaboration) a permis de décrire précisément le ratio CD4/CD8 mesuré chez 2 309 individus non infectés par le VIH (91).

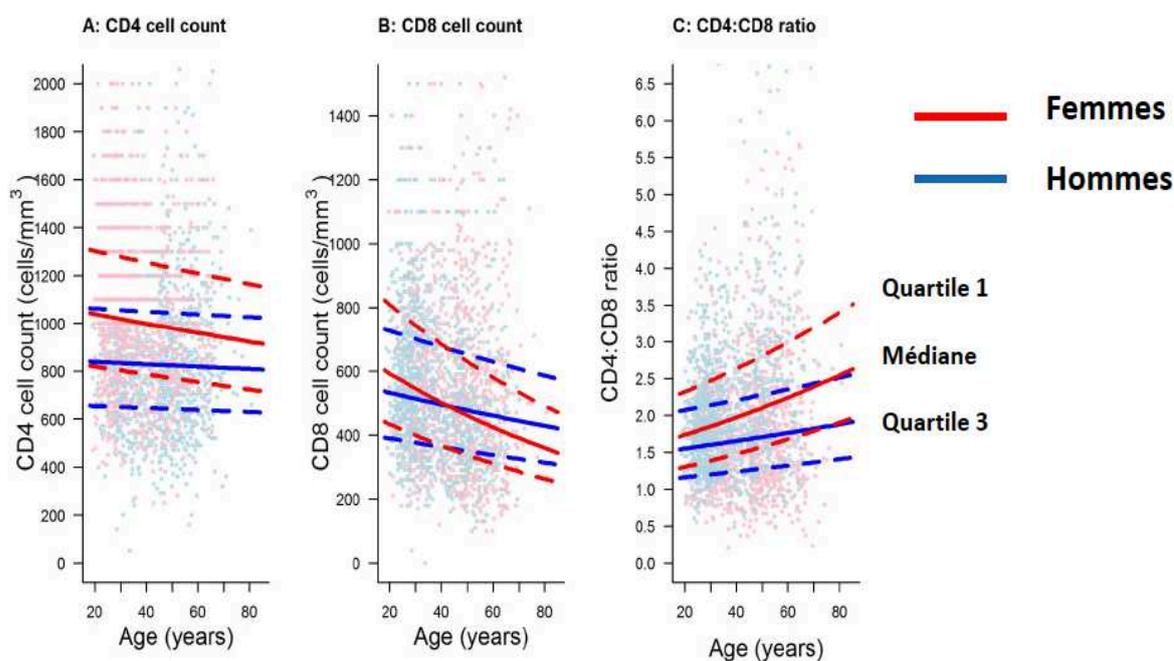


Figure 4. Taux plasmatiques de CD4 (A), CD8 (B) et Ratio CD4/CD8 (C) chez 1056 femmes et 1253 hommes seronégatifs pour le VIH. D'après Gras *et al.* (91)

La médiane du ratio CD4/CD8 allait de 1.5 à 2.5 selon l'âge et selon le sexe des participants. Comme le montre la **figure 4**, l'augmentation du ratio CD4/CD8 médian avec l'âge (**figure 4 C**) résultait d'une diminution plus importante des CD8 (**figure 4 B**) que des CD4 (**figure 4 A**), chez les femmes comme chez les hommes. Chez les femmes, la médiane du ratio CD4/CD8 augmentait de 1.7 à l'âge de 20 ans à 2.5 à l'âge de 80 ans. Chez les hommes, cette valeur était de 1.5 à 20 ans pour atteindre 1.7 à 80 ans.

Des données similaires ont été rapportées dans d'autres régions du monde (Europe, USA, Japon) (81,83). Cependant, pour des âges très avancés (> 80 ans), il a été décrit une diminution du ratio CD4/CD8 du fait, cette fois-ci, d'une diminution des CD4 plus importante que celle des CD8 (83).

Si le ratio CD4/CD8 a globalement tendance à augmenter avec l'âge, la proportion d'individus ayant un ratio CD4/CD8 < 1, dit « inversé », a aussi et paradoxalement tendance à augmenter avec l'âge. Ainsi, ce profil immunologique a été rapporté à une fréquence de 8%

chez les personnes âgées de 20-59 ans et de 15 à 20% chez celles âgées de 60-94 ans, en relation avec des CD4 plus bas et des CD8 plus élevés que chez les personnes ayant un ratio CD4/CD8 ≥ 1 (92–95). Comme exposé par la suite, ce profil immunologique, minoritaire en population générale, semble particulier sur le plan biologique et clinique.

Influence du sexe biologique

D'après la littérature, le ratio CD4/CD8 est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (76,82,96,97). C'est également ce qu'a montré l'étude de Gras *et al.*, évoquée au paragraphe précédent (91). La **figure 4** qui en est extraite, montre un ratio CD4/CD8 médian plus élevé chez les femmes que chez les hommes, et ceci quel que soit l'âge (**figure 4 C**), du fait d'un taux de CD4 plus élevé chez les femmes que chez les hommes (**figure 4 A**). Au-delà de 45 ans, le taux de CD8 devient plus bas chez les femmes que chez les hommes (**figure 4 B**), contribuant à la différence entre les femmes et les hommes encore plus importante après cet âge pour le ratio CD4/CD8.

Le sexe biologique est connu pour influencer sur de multiples aspects de la réponse immunitaire innée comme adaptative (98), notamment par le biais des récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes présents en surface des lymphocytes. Chez les femmes, une association a été montrée entre un taux plasmatique bas d'estradiol et un taux élevé de CD8, ainsi qu'un ratio CD4/CD8 bas (99). Par ailleurs, un déficit en testostérone chez les hommes a été associé à un ratio CD4/CD8 plus élevé et à un taux de CD8 plus bas (100). Ces résultats pourraient expliquer en partie les différences observées entre les femmes et les hommes pour le ratio CD4/CD8.

Disparités selon les régions du monde, influence de l'environnement et des infections

Comme le montre le **tableau 1**, les valeurs du ratio CD4/CD8 en population générale présentent des disparités selon les régions du monde. Il est cependant difficile de comparer les résultats des études étant données les différences de structure des populations étudiées, concernant l'âge et le sexe notamment.

Bien que peu d'études se soient spécifiquement intéressées à la question, certains travaux suggèrent que le ratio CD4/CD8 pourrait varier selon **l'origine ethnique** (75,89). Il n'est pas exclu qu'une hypothèse génétique puisse participer aux différences observées puisqu'il a été montré que le ratio CD4/CD8 était influencé génétiquement (101,102). Cependant, l'environnement et le mode de vie semblent jouer un rôle important. Ainsi, dans une étude transversale réalisée en Éthiopie, le ratio CD4/CD8 était nettement inférieur dans deux groupes ethniques éthiopiens distincts (1.4 et 1.1 en médiane), comparé à celui mesuré

chez des personnes néerlandaises vivant aux Pays-Bas (médiane à 2.0), en lien avec des CD4 plus bas, des CD8 plus élevés, et une activation lymphocytaire T plus importante chez les personnes originaires d'Éthiopie, quelle que soit l'ethnie (75). D'autres travaux ont suggéré que cette activation immunitaire était induite par une stimulation antigénique parasitaire chronique, liée notamment aux helminthiases, particulièrement fréquentes en Afrique (103). Dans une étude beaucoup plus récente, le traitement antihelminthique de personnes originaires d'Éthiopie, ayant migré en Israël, a permis l'amélioration des marqueurs d'activation immunitaire T et l'augmentation du ratio CD4/CD8, via l'augmentation des CD4 et la diminution des CD8 à des niveaux rejoignant ceux mesurés dans le groupe contrôle israélien (104). Au-delà d'un rôle génétique possible, ces résultats soulignent l'importance de l'environnement sur l'activation immunitaire et sur le ratio CD4/CD8.

D'autres co-infections semblent également influencer les valeurs du ratio CD4/CD8 en population générale. C'est le cas de **la co-infection par le CMV** dont la séroprévalence augmente lorsque le niveau socio-économique est bas, ainsi qu'avec l'âge, pouvant atteindre 90% chez les personnes âgées de 80 ans et plus (105–108). Après la primo-infection, le système immunitaire est normalement en capacité de contrôler le CMV sans pouvoir l'éliminer. Ainsi, le CMV persiste à l'état latent au sein de cellules souches myéloïdes et de cellules endothéliales. Des réactivations sont néanmoins possibles, le plus souvent intermittentes et sans expression clinique, ou beaucoup plus rarement bruyantes et sévères en cas d'immunodépression. Le système immunitaire est extrêmement mobilisé pour parvenir à contrôler le CMV et limiter ces réactivations avec notamment l'expansion importante de CD8 anti-CMV, associée à une hyperactivation lymphocytaire T, induisant au long cours une immunosénescence (106,109,110). Ceci pourrait expliquer pourquoi la co-infection CMV, reflétée par la positivité des immunoglobulines G (IgG) anti-CMV, a été associée à l'inversion du ratio CD4/CD8 (92,111–113).

Enfin, il se pourrait que certaines infections aiguës à répétition, telles que **les infections sexuellement transmissibles** (IST), puissent aussi diminuer le ratio CD4/CD8, du fait de taux de CD8 plus élevés, possiblement en lien avec une hyperactivation immunitaire induite par les antigènes bactériens en cause (114).

Signification clinique et biologique du ratio CD4/CD8

La signification clinique du ratio CD4/CD8 en population générale a été évaluée essentiellement au sein de populations gériatriques. Ainsi, l'inversion du ratio ($CD4/CD8 < 1$) a été associée au déclin cognitif et à une incapacité fonctionnelle plus avancée, par comparaison aux personnes ayant un ratio $CD4/CD8 \geq 1$ (115). Les études observationnelles suédoises

OCTO et NONA ont retrouvé une mortalité 2 fois plus élevée à 4 ans de suivi en cas d'inversion du ratio CD4/CD8 à l'inclusion, le définissant ainsi comme un profil immunitaire à risque en population gériatrique (93,112). Cette association n'a pas été retrouvée dans l'étude espagnole OCTABAIX, après 3 ans de suivi de 328 personnes octogénaires. Cette discordance pourrait être expliquée par le fait que l'analyse multivariée, incluant le ratio CD4/CD8, était ajustée sur plusieurs scores d'incapacité fonctionnelle et de déclin cognitif, qui constituent des facteurs de confusion potentiels pour l'association entre le ratio CD4/CD8 et la mortalité (95). **Sur le plan biologique**, l'inversion du ratio CD4/CD8 (<1) a été associée, chez les sujets âgés, à une activation lymphocytaire T et à une immuno-senescence plus importantes (92,112,116). L'une des hypothèses avancées serait le rôle favorisant de la co-infection par le CMV, plus fréquente et moins bien contrôlée chez les sujets âgés (115,117).

Enfin, bien que peu utilisé **en pratique clinique**, le ratio CD4/CD8 peut permettre d'étayer certains diagnostics parfois difficiles à poser. Dans la sarcoïdose, le ratio CD4/CD8 peut être augmenté dans le liquide bronchiolo-alvéolaire pour les atteintes pulmonaires, ainsi que dans le liquide cébrospinal et dans l'humeur aqueuse en cas d'atteinte oculaire (118,119). Il peut y atteindre des valeurs moyennes allant de 4 à 6, du fait de l'accumulation de CD4 hyperactivés, découlant d'une altération de la réponse LTreg. A contrario, dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique, le ratio CD4/CD8 peut être inversé du fait d'une hyperactivation immunitaire et d'une hyperlymphocytose T CD8 chronique (120). Enfin d'autres pathologies comme le syndrome de GOOD, qui associe thymome et hypogammaglobulinémie, induisent également une inversion du ratio CD4/CD8, du fait cette fois-ci d'un déficit en CD4 (121).

En résumé, le ratio CD4/CD8 en population générale varie selon l'âge, le sexe, et est influencé par l'environnement, notamment par les agents infectieux. Un ratio CD4/CD8 < 1 est souvent qualifié d'«*inversé*» car cette valeur est inverse à celle qui est attendue pour la majorité des individus en population générale. Ce profil immunologique est minoritaire et pourrait refléter, en population gériatrique, un état d'hyperactivation immunitaire à risque clinique, possiblement favorisé par la co-infection à CMV.

1.3. Le ratio CD4/CD8 chez les PVVIH

Pour faciliter la lecture du manuscrit, le ratio CD4/CD8 sera régulièrement qualifié d'*inversé* lorsque sa valeur est inférieure à 1, pour les raisons expliquées au chapitre précédent. Par ailleurs, lorsque le tARV sera qualifié d'*efficace*, cela signifiera de façon implicite que la virémie est inférieure au seuil de détectabilité, précisé ou non selon les cas.

L'infection par le VIH entraîne une baisse du taux plasmatique de CD4 et une augmentation du taux de CD8, (**figure 2**), responsables d'une diminution précoce du ratio CD4/CD8 (87,90,122). Une étude de cohorte de PVVIH diagnostiquées en primo-infection a rapporté qu'une large majorité d'entre elles (84%) avaient un ratio CD4/CD8 < 1 au diagnostic, y compris chez celles qui avaient un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ au diagnostic (78%), du fait de taux de CD8 très élevés dès ce stade de l'infection (87). Il a par ailleurs été montré que le ratio CD4/CD8 diminuait rapidement pendant la phase de primo-infection, pour atteindre des valeurs d'autant plus basses que la symptomatologie de la primo-infection était prolongée (122).

1.3.1. Dynamique de restauration du ratio CD4/CD8 sous tARV

D'après la littérature, le ratio CD4/CD8 reste inversé chez la plupart des PVVIH même après plusieurs années de tARV (57–64,123,124). Les études ayant évalué la probabilité de restaurer le ratio CD4/CD8 sous tARV sont résumées dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Études ayant évalué la restauration du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées.

Étude	Pays	Type d'étude	Période d'étude	Critères d'inclusion des PVVIH	Temps origine	Nombres de personnes incluses et durée suivi	Restauration du ratio CD4/CD8 : Définition et résultats
Études de cohortes classées par années de publication							
Okhai <i>et al.</i> AIDS Research and Human Retroviruses 2020	Royaume – Uni	Cohorte multicentrique (UK CHIC)	2007-2017	PVVIH primo-traitées CV < 50 copies/mL dans les 6 mois suivant l'introduction du tARV	Introduction du tARV	n=13 178 Suivi: 75 336 PA	Définition : R* ≥ 1 33% globalement Durée médiane jusqu'à R* ≥ 1 : 2.3 ans
Francis-Morris <i>et al.</i> HIV Med 2019	Royaume – Uni	Cohorte monocentrique	2007-2016	PVVIH primo-traitées CV < 50 copies/mL en fin de période d'étude	Introduction du tARV	n=876 Suivi médian : 38 mois, IQR# (24-66)	Définition : R* ≥ 1 31% globalement 38% si CD4 ≥ 500/mm ³ 55% si CD4 ≥ 900/mm ³
Hema <i>et al.</i> PLOS One 2016	France	Cohorte multicentrique (ANRS CO8 Aproco/Copilote)	1997-2009	PVVIH primo-traitées entre 1997 et 1999 tARV contenant un IP**	Introduction du tARV	n=1227 Suivi médian : 9 ans, IQR# (4-11)	Définition : R* > 1 A 9 ans : 20% A 2 ans : 30%
De Salvador-Guillouët <i>et al.</i> PLOS One 2016	France	Cohorte monocentrique (Nadis Nice)	2000-2012	PVVIH primo-traitées	Introduction du tARV	n=567 Suivi : 1 an	Définition : R* ≥ 1 à 1 an A 1 an : 11%
Mussini <i>et al.</i> Lancet HIV 2015	Italie	Cohorte multicentrique (ICONA)	1997-2013	PVVIH primo-traitées CV < 80 copies/mL sous tARV avec R* < 0.8	Première CV < 80 cp/mL	n=3236 Suivi : 7305 PA	Définition : R* ≥ 1 A 1 an : 4.4% (IC _{95%} 3.7-5.2) A 2 ans : 11.5% (10.2-13.0) A 5 ans : 29.4% (26.7-32.4) Durée médiane jusqu'à R* ≥ 1: 10.1 ans
Winston <i>et al.</i> J Allergy Clin Immunol 2015	Royaume - Uni	Cohorte multicentrique (UK CHIC)	2000-2013	PVVIH primo-traitées	Introduction du tARV	n=9257 34 634 PA Suivi médian : 3 ans, IQR# (1.4-5.4)	Définition : Deux R* ≥ 1 successifs à 1 mois d'intervalle minimum. A 1 an : 7,3% A 2 ans : 10,6% A 5 ans : 18.3%

Étude	Pays	Type d'étude	Période d'étude	Critères d'inclusion des PVVIH	Temps origine	Nombres de personnes incluses et durée suivi	Restauration du ratio CD4/CD8 : Définition et résultats
Leung <i>et al.</i> PLoS One 2013	Canada	Cohorte multicentrique (CANOC)	2000-2010	PVVIH primo-traitées	Introduction du tARV	n=4206 14048 PA Suivi médian 2.8 ans	Définition : Deux R* ≥ 1.2 successifs à 1 mois d'intervalle minimum. A 5 ans : 6% si LT CD4 pré-tARV < 200/mm ³ 21% si LT CD4 pré-tARV > 350/mm ³ 4.5% si LT CD8 pré-tARV > 1150/mm ³ 16% si LT CD8 pré-tARV < 500/mm ³
Études transversales classées par années de publication							
Caby <i>et al.</i> CID 2016	France	Étude transversale	2012	PVVIH sous tARV CV < 50 copies/mL depuis 2 ans minimum	-	n=724 CV indétectable depuis 5.4 ans en médiane (IQR [#] 3.3-9.1)	Définition : R* ≥ 1 34% globalement 48% si LT CD4 ≥ 500 /mm ³
Tinago <i>et al.</i> PLoS one 2014	Irlande	Étude transversale	2011-2013	PVVIH suivies au "Mater Misericordiae University Hospital Infectious diseases outpatient clinic" entre 2011 et 2013	-	n=190 Sous tARV depuis 6.8 ans en médiane (IQR [#] 2.6-10.2)	Définition : R* ≥ 1 26.3% globalement
Serrano-Villar <i>et al.</i> HIV Medicine 2014	Espagne	Étude transversale	2011	PVVIH sous tARV, CV < 50 copies/mL depuis 1 an minimum, Âge < 65 ans, CD4 > 350/mm ³	-	n=132	Définition : R* ≥ 1 25.8% globalement
Barrett <i>et al.</i> AIDS 2014	Canada	Étude transversale	2013	PVVIH sous tARV depuis 6 mois minimum	-	n=153 Sous tARV depuis 2 à 25 ans	Définition : R* > 1 20% globalement

*ratio CD4/CD8; **Inhibiteur de protéase ; # Écart interquartile (*interquartile range* en anglais)

L'étude transversale que j'ai réalisée avant ce travail doctoral a inclus 719 PVVIH traitées efficacement (CV < 50 copies/mL depuis au moins 2 ans), suivies sur le Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière à Paris. Les résultats ont montré que la majorité (66%) d'entre elles avait un ratio CD4/CD8 inversé malgré 5 ans de tARV efficace en médiane (64). Parmi ces dernières, 76% avait un ratio CD4/CD8 < 0.8 et 32% avait un ratio CD4/CD8 < 0.5.

Comme l'illustre la **figure 5** ci-dessous, l'inversion du ratio CD4/CD8 était expliquée le plus souvent par un taux de CD8 excessivement élevé, plutôt que par un taux de CD4 < 500/mm³. Ainsi, parmi les PVVIH ayant un ratio CD4/CD8 compris entre 0.5 et 0.99, 61% avait un taux de CD4 ≥ 500/mm³, témoignant ainsi que :

- Un taux de CD4 ≥ 500/mm³ ne permet pas de garantir la restauration du ratio CD4/CD8 ≥ 1.
- Un taux de CD8 excessivement haut explique la persistance de l'inversion du ratio CD4/CD8 dans la majorité des cas.

Chez les PVVIH qui avaient un ratio CD4/CD8 < 0.5, un taux élevé de CD8 mais aussi un taux de CD4 < 500/mm³, contribuaient à l'inversion du ratio CD4/CD8.

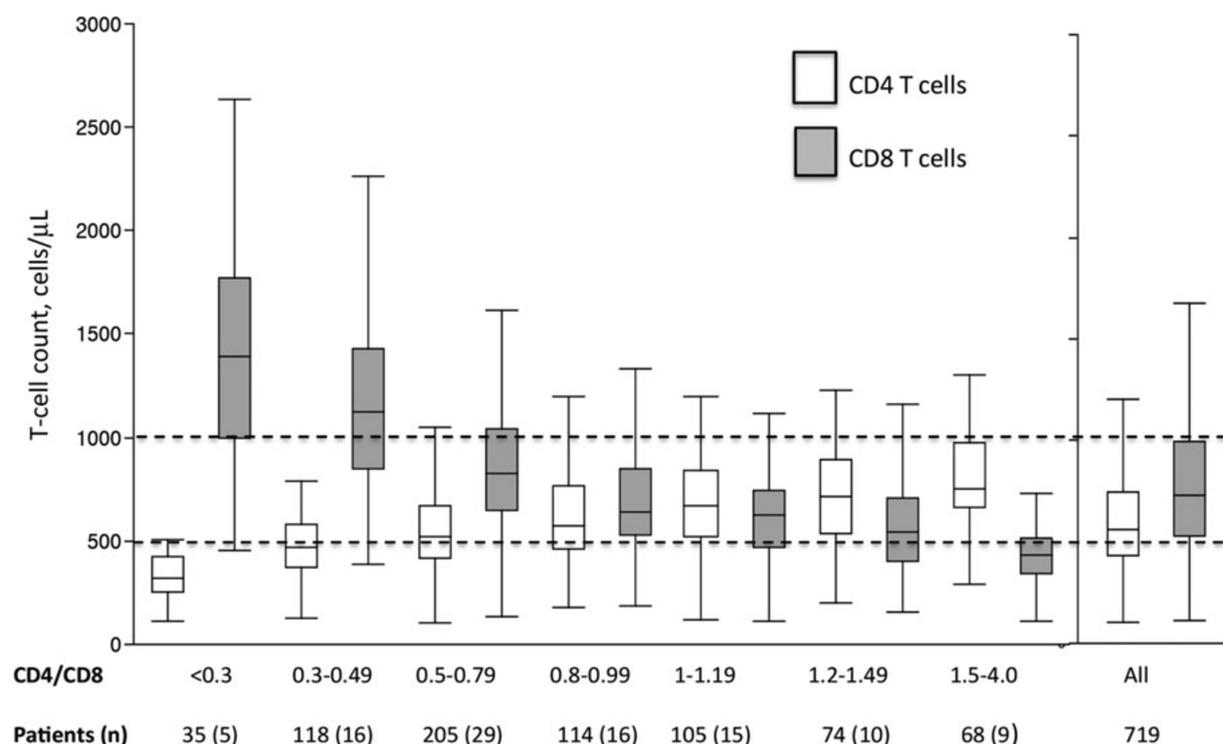


Figure 5. Taux de CD4 et de CD8 (/mm³), selon la valeur du ratio CD4/CD8. Les données sont présentées sous forme de « boîtes à moustaches » (box plots en anglais) dont la ligne centrale représente la médiane, la boîte représente l'IQR, et les moustaches représentent le 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. Source : Caby *et al.* (64)

Finalement, seules les PVVIH avec un ratio CD4/CD8 ≥ 1.5 semblaient avoir rejoint les valeurs médianes de LT CD8 de la population générale : 429/mm³ (IQR (Écart interquartile)

345–512) versus 401/mm³ (IQR 306-519) dans la population de référence de l'étude, séronégative pour le VIH.

Dans cette étude, la restauration du ratio CD4/CD8 a aussi été évaluée en contexte immuno-virologique favorable. Ainsi, chez les PVVIH ayant une CV indétectable depuis au moins 5 ans (n =383), le ratio CD4/CD8 était inversé chez 60% d'entre elles. De la même façon, parmi les PVVIH ayant un taux de CD4 \geq 500/mm³ (n= 401), 52% avait un ratio CD4/CD8 < 1. Ces résultats témoignent de la difficulté de restaurer le ratio CD4/CD8 même en ayant atteint les objectifs thérapeutiques énoncées par les recommandations (46,125).

Si la restauration du ratio CD4/CD8 est peu fréquente sous tARV efficace, il a été montré dans une étude issue de la collaboration de cohorte américano-européenne ART- CC que cette restauration se poursuivait néanmoins dans le temps, sans observer de plateau après 15 ans de tARV, et ce quel que soit le taux de LT CD4 pré-tARV (126). D'après la **figure 6** ci-après, cette dynamique peut s'expliquer par la poursuite de la restauration des CD4 après 15 ans, et dans une moindre mesure, par la diminution des CD8, sauf chez les PVVIH avec un taux de CD4 pré-tARV < 50/mm³, chez qui le taux de CD8 stagne sous tARV.

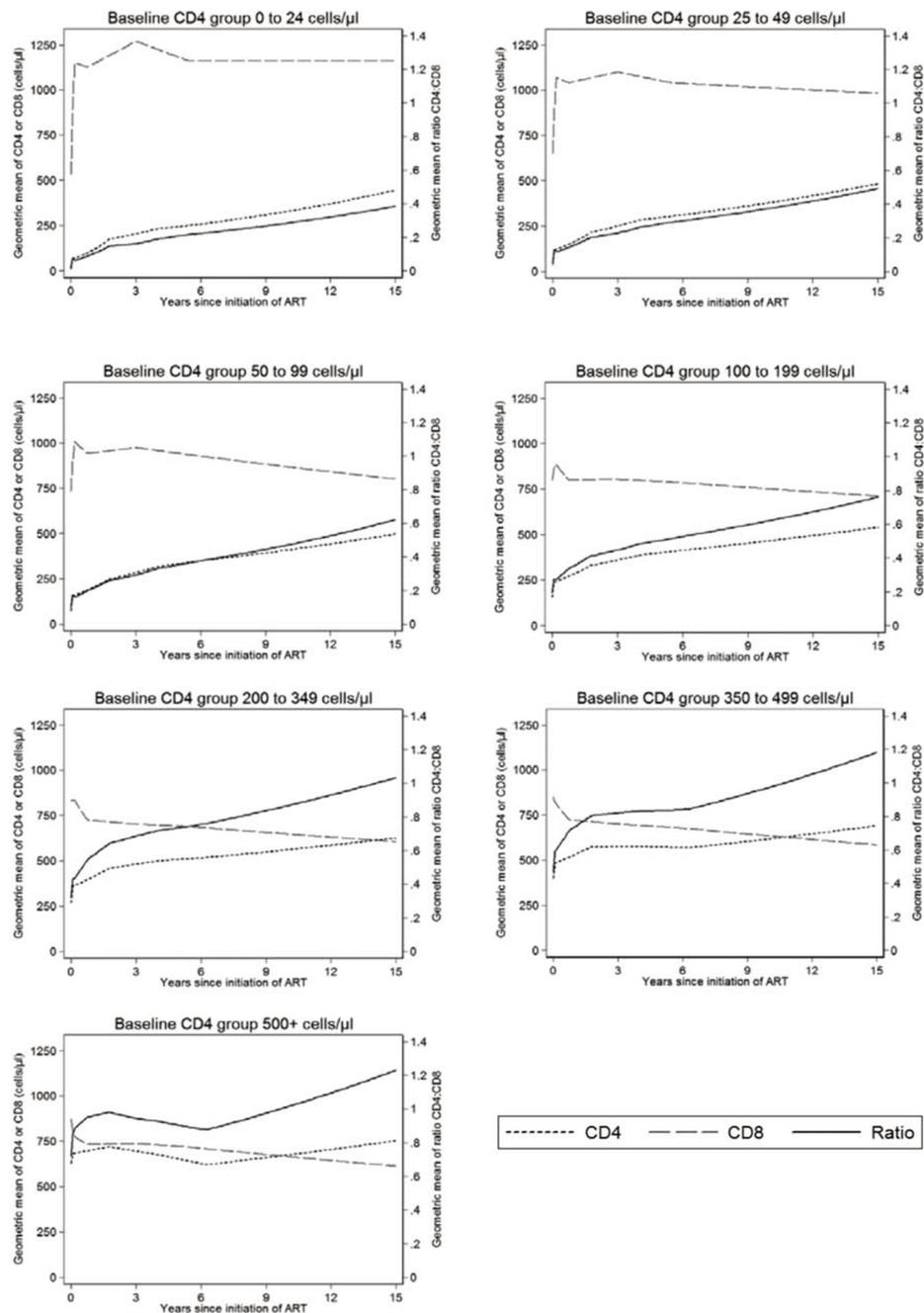


Figure 6. Restauration des CD4, des CD8 et du ratio CD4/CD8 (moyennes géométriques), selon le taux de CD4 pré-thérapeutique.
Source : Hughes *et al.* (126)

Parmi les 39 979 PVVIH incluses dans cette étude, la cinétique de restauration du ratio CD4/CD8 suivait globalement celle des CD4, mais le niveau de restauration du ratio CD4/CD8 restait limité du fait du taux élevé de CD8 et de leur décroissance lente.

Une étude de cohorte danoise (The Danish HIV Cohort Study) a bien décrit les taux élevés de CD8 induits par l'infection VIH, et leur faible pente de décroissance sous tARV. La **figure 7** qui en est extraite, montre que le taux de CD8 était élevé et stable pendant toute la période précédant l'introduction du tARV, près de $1100/\text{mm}^3$ en médiane (126). Sous tARV, le taux de CD8 ne baissait que très modérément pendant les deux premières années de tARV

(-130/mm³ en médiane, IQR -160 à +410/mm³). Pendant les huit années suivantes, la variation du taux de CD8 était nulle (0/mm³ ; IC_{95%}, -240 à +250/mm³).

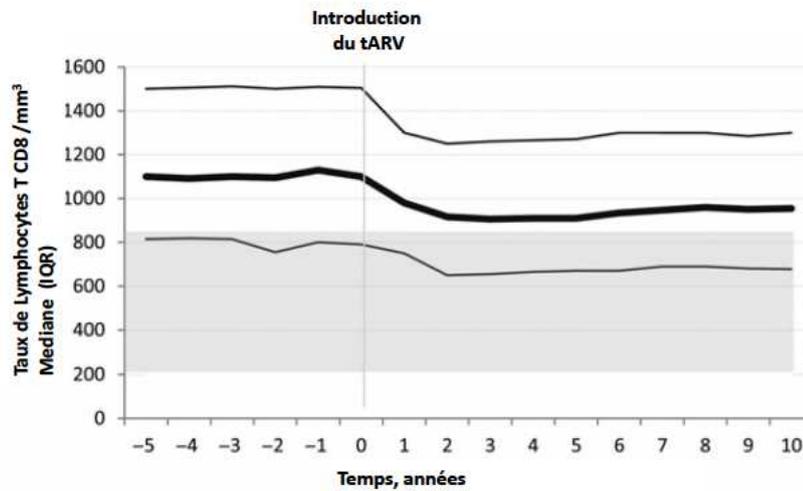


Figure 7. Évolution du taux de CD8 en médiane, avant et après l'introduction du tARV.

Source : Helleberg *et al.* (127)

Au total, si le ratio CD4/CD8 continue de se restaurer sous tARV au long cours, cette restauration s'opère plus lentement que celle des CD4, du fait de la persistance de taux élevés de CD8 sous tARV.

1.3.2. Facteurs associés à la restauration du ratio CD4/CD8 sous tARV

Rôle du stade immunologique à l'instauration du tARV

Plusieurs travaux ont rapporté l'importance des paramètres immunologiques pré-tARV sur la restauration du ratio CD4/CD8 (57,58,61–63,127,128). Une étude de la collaboration ART-CC a montré qu'après 8 ans de tARV efficace, la médiane du ratio CD4/CD8 était d'autant plus élevée que le taux de CD4 pré-tARV était haut (91): 0.66 pour des CD4 < 100/mm³, 0.76 pour des CD4 à [100 - 199]/mm³, 0.89 pour des CD4 à [200 – 349]/mm³, 1.05 pour des CD4 à [350– 499]/mm³ et 1.09 pour des CD4 ≥ 500/mm³. Le ratio CD4/CD8 était aussi plus élevé si le taux de CD8 pré-tARV était bas, et si le ratio CD4/CD8 pré-tARV était élevé. De façon intéressante, commencer un premier tARV avec un taux de CD4 pré-tARV < 250/mm³ avait un double impact sur la restauration du ratio CD4/CD8, puisqu'associé à une moindre restauration des CD4 mais aussi à des CD8 plus élevés à 8 ans.

La **figure 8**, extraite de cette étude, montre qu'après 8 ans de tARV efficace, seule la catégorie restreinte aux PVVIH âgées de moins de 60 ans, avec des CD4 pré-tARV à 500/mm³ et des CD8 pré-tARV à 300/mm³ avait pu rejoindre la valeur médiane du ratio CD4/CD8 de la population contrôle, séronégative pour le VIH.

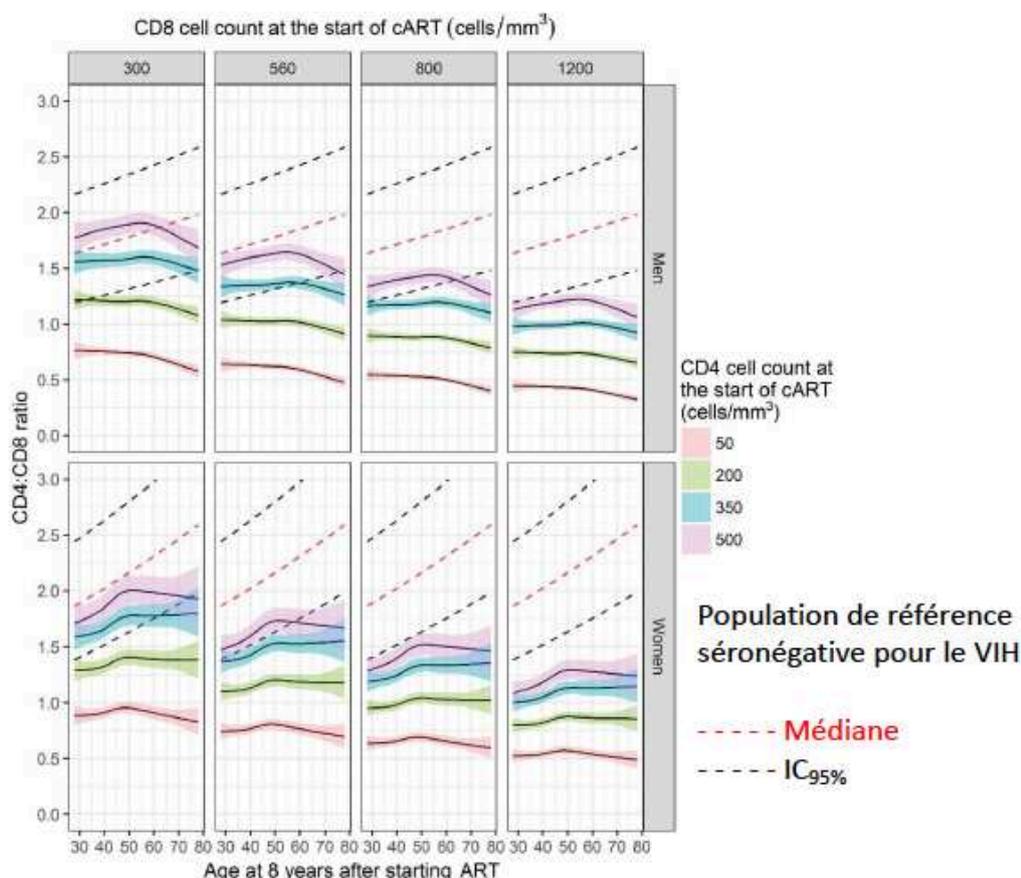


Figure 8. Médiane de restauration du ratio CD4/CD8 après 8 ans de tARV efficace, selon les CD4 pré-tARV, les CD8 pré-tARV, l'âge et le sexe. D'après Gras *et al.* (91).

Rôle du stade clinique à l'instauration du tARV

Indépendamment des paramètres immunologiques à l'instauration du tARV, *le stade clinique* de l'infection par le VIH, semble être déterminant pour la restauration du ratio CD4/CD8 (58,62,87,122). Dans une étude de cohorte anglaise ayant inclus des PVVIH dès avant leur séroconversion (87), l'instauration du tARV en primo infection (définie comme la période de 6 mois à partir de la séroconversion) était associé à 2.5 fois plus de chance de restaurer le ratio CD4/CD8 (≥ 1), comparé au tARV instauré en phase chronique, et ce indépendamment du taux de CD4 pré-tARV. Un an après l'introduction du tARV, le ratio CD4/CD8 était ≥ 1 chez 47% des PVVIH traitées en primo-infection, versus 13% chez les autres. Ces résultats ont pu être expliqués par l'étude de Cao *et al.* (90), qui a rapporté une décroissance initiale des CD8 plus importante chez les PVVIH traitées en primo-infection comparé aux PVVIH traitées en phase chronique. Les conséquences de cette édcroissance perduraient considérablement puisque la restauration du ratio CD4/CD8 observée à 2 ans chez les PVVIH traitées en primo-infection était plus élevée que celle observée après 8 ans de tARV chez les PVVIH traitées en phase chronique (**figure 9**).

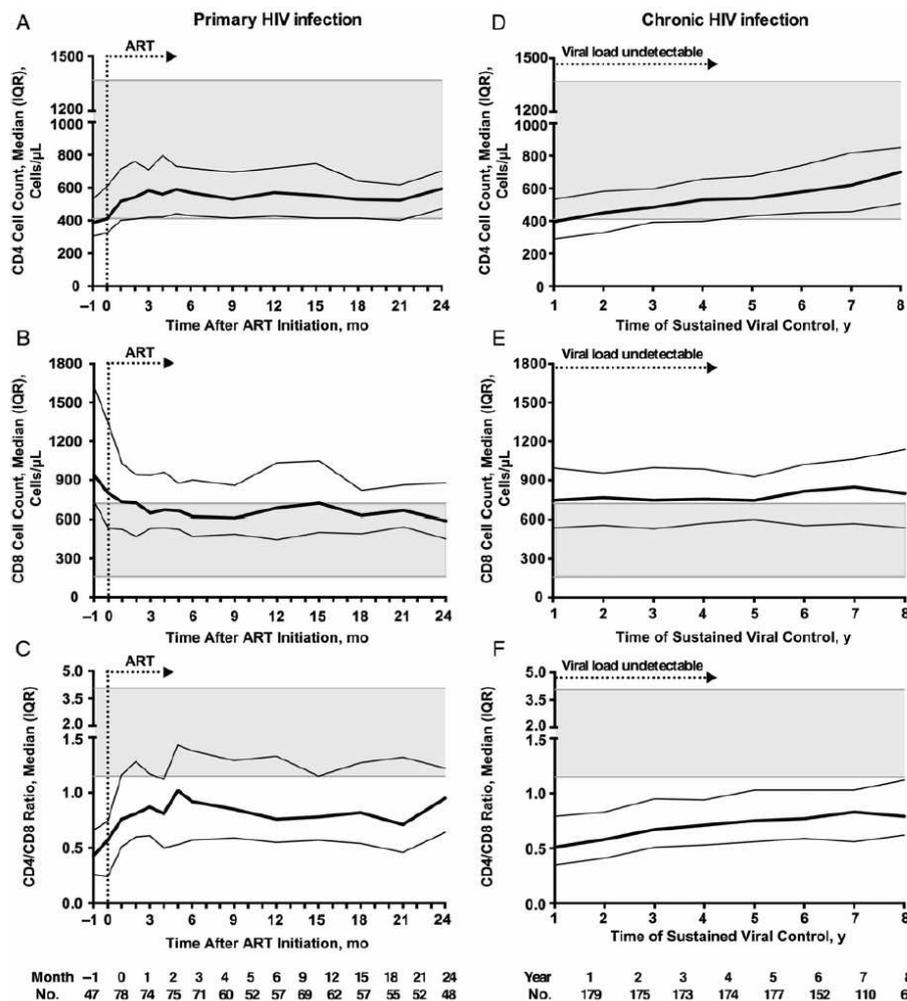


Figure 9. Évolution des taux de CD4, CD8 et du ratio CD4/CD8, selon que le tARV ait été instauré au stade de primo-infection ou à celui d'infection chronique par le VIH. Source : Cao *et al.* (90)

Rôle des co-infections chroniques

La co-infection CMV a été associée à une moins bonne restauration du ratio CD4/CD8 dans plusieurs études (60,124,128). Dans l'étude transversale précédant ce travail doctoral, évoquée au chapitre 1.3.1, la séropositivité au CMV (CMV+) était associée à 2 fois plus de risque d'avoir un ratio CD4/CD8 inversé (64). La distribution du ratio CD4/CD8 était différente selon le statut sérologique CMV avec presque deux fois plus de PVVIH ayant un ratio < 0.5 en cas de CMV+ (21% versus 12% en cas de CMV-) et trois fois moins de PVVIH ayant un ratio ≥ 1.5 en cas de CMV+ (8% versus 23% en cas de CMV-). Si le taux de CD4 ne différait pas entre les groupes CMV+ et CMV- (**figure 10**), le taux de CD8 était en revanche significativement plus élevé dans le groupe CMV+ (en médiane 742/mm³ versus 630/mm³ chez les CMV-).

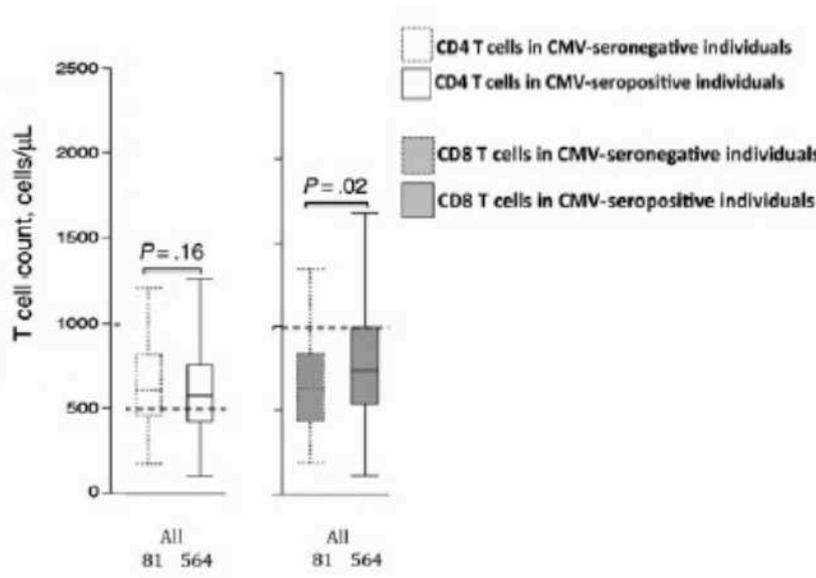


Figure 10. Taux de CD4 et de CD8 selon le statut sérologique CMV. D'après Cabay *et al.* (64)

La vaste étude longitudinale de Gras *et al.* (91) a permis de préciser ces résultats : la meilleure restauration du ratio CD4/CD8 observée chez les PVVIH séronégatives pour le CMV (comparé au groupe CMV+), provenait d'une décroissance plus importante des CD8 dans la première année de tARV, alors que la restauration des CD4 était similaire dans les deux groupes CMV- et CMV+ (**figure 11**).

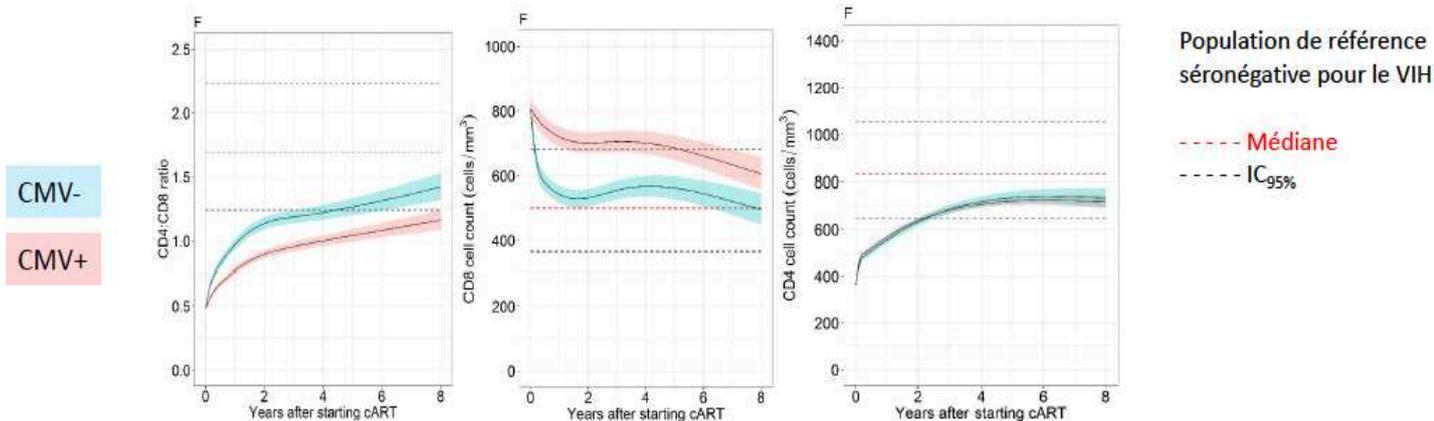


Figure 11. Trajectoire médiane du ratio CD4/CD8 (IC_{95%} en couleur), du taux de CD8 et du taux de CD4 pendant 8 ans de tARV efficace, selon le statut sérologique pour le CMV. D'après Gras *et al.* (91).

Comme décrit en population générale (chapitre 1.2), d'autres études ont rapporté un niveau plus élevé d'activation immunitaire et d'immunosénescence chez les PVVIH CMV+ comparé aux PVVIH CMV- (20,124,129). L'ensemble de ces résultats suggèrent que la co-infection CMV contribue à l'hyperactivation immunitaire persistant chez les PVVIH sous tARV, que reflète une moindre restauration du ratio CD4/CD8.

La co-infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) a également été associée à une moins bonne restauration du ratio CD4/CD8, interrogeant sur son rôle potentiel dans l'expansion des CD8 et dans l'activation immune, comme décrit pour la co-infection CMV (57,62). Par ailleurs, une explication pourrait être la moins bonne restauration des CD4 sous tARV en cas de co-infection VHB, comme décrit par Roul *et al.* (12).

Concernant **la co-infection par le virus de l'hépatite (VHC)**, la littérature ne permet pas de conclure de façon claire. La réplication chronique du VHC a été associée à un dysfonctionnement lymphocytaire T CD8 (130) et deux études ont rapporté une moins bonne restauration du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH co-infectées par le VHC, en rapport avec une expansion des CD8 (60,131,132). A contrario, cinq autres études n'ont pas retrouvé une telle association (57,61,62,133,134). Dans ces dernières études, la co-infection VHC a été définie par la positivité des anticorps anti-VHC, qui regroupe les hépatites C chroniques répliquatives mais aussi les hépatites C guéries. Il est donc possible que la définition utilisée dans ces études ne permette pas d'évaluer spécifiquement l'association entre l'hépatite C chronique répliquative, dont la définition est en réalité plus restreinte, et la restauration du ratio CD4/CD8. De plus, le ratio CD4/CD8 chez les PVVIH co-infectées par le VHC pourrait aussi différer selon le génotype du VHC et le stade de l'hépatopathie (135), ce qui n'a pas été pris en compte dans les études précitées.

Rôle du groupe à risque de transmission

Le groupe des ***hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH)***, a été associé à plusieurs reprises, à une moins bonne restauration du ratio CD4/CD8, comparé au groupe des hétérosexuels ou à l'ensemble des autres groupes (Hétérosexuels, Usagers de drogue intraveineuse (UDIV), Transmission de la mère à l'enfant, Autres) (57,60,63). Bien que ces résultats puissent apparaître contrintuitifs étant donnée la meilleure restauration des CD4 rapportée chez les HSH (12), ils pourraient néanmoins s'expliquer par la plus grande fréquence de certaines co-infections dans ce groupe. C'est ce que suggère une étude réalisée chez 440 hommes non infectés par le VIH, suivis au sein de la cohorte Ag_hIV aux Pays Bas (114). Dans cette étude, le ratio CD4/CD8 était plus bas chez les HSH que chez les hommes hétérosexuels (1.84 vs 2.47), en lien avec un taux de CD8 plus élevé chez les HSH (551/mm³ vs 437/mm³), alors que les taux de CD4 étaient similaires. Chez les HSH ayant plus de 10 partenaires sexuels dans les 6 derniers mois, le ratio CD4/CD8 était encore plus bas que chez ceux ayant moins de partenaires (1.59 vs 1.96) et les CD8 encore plus élevés (599/mm³ vs 529/mm³). Le ratio CD4/CD8 était associé négativement à la séropositivité CMV et, dans une moindre mesure, au diagnostic de syphilis ou de gonococcie porté dans les 6 mois. L'hypothèse avancée était que la co-infection CMV chronique, mais aussi les infections aiguës telles que les IST précitées, plus fréquentes chez les HSH, seraient à l'origine d'une hyperactivation lymphocytaire T CD8 reflétée par un ratio CD4/CD8 moins élevé. Cette hypothèse a été renforcée par une autre étude chez des HSH séronégatifs pour le VIH, sous Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP), chez qui ont été décrits des taux plus bas de CD4 et plus élevés de CD8, ainsi qu'une hyperactivation lymphocytaire T CD8, en cas de diagnostic de chlamydie ou de gonococcie anale asymptomatique, comparé aux personnes ne présentant pas ces diagnostics (136).

Ainsi, les PVVIH du groupe à risque « HSH », pourraient avoir une moins bonne restauration du ratio CD4/CD8 du fait de co-infections comme le CMV ou certaines IST, plus fréquentes dans ce groupe.

En résumé, la littérature s'intéressant à la restauration du ratio CD4/CD8 (≥ 1) concorde sur le fait qu'elle est atteinte par une minorité de PVVIH traitées au long cours, et que les facteurs essentiels qui y sont associés sont les taux de CD4, de CD8 et le stade clinique à l'instauration du tARV. Certaines co-infections telles que le CMV semblent limiter cette restauration. Nous verrons que le premier travail doctoral présenté dans ce manuscrit rapporte des résultats concordants avec ceux des études exposées dans les paragraphes 1.3.1 et 1.3.2, tout en utilisant une méthode statistique différente limitant certains biais dans l'estimation de l'incidence de la restauration du ratio CD4/CD8.

1.4. Le ratio CD4/CD8 comme facteur pronostique clinique chez les PVVIH traitées

Historiquement, il a été montré que, pour le risque d'évolution vers le SIDA, la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 et celle du taux de CD4 en valeur absolue et en pourcentage, étaient équivalentes chez les PVVIH non traitées (42,137). En 2006, Margolick *et al.* (138) avaient montré que plus court était le temps entre la séroconversion et l'inversion du ratio CD4/CD8, plus rapide était l'évolution vers le stade SIDA, et ce quel que soit le taux de CD4 initial, suggérant déjà l'intérêt du ratio CD4/CD8 en plus de la valeur pronostique du taux de CD4.

Le contexte des PVVIH a beaucoup changé, caractérisé par des tARV efficaces au long cours, mieux tolérés et introduits plus précocement. Malgré l'augmentation des taux de CD4 qui en résulte, il persiste chez les PVVIH traitées un risque de complications SIDA et non SIDA plus élevé qu'en population générale, notamment en lien avec la persistance d'un état d'hyperactivation immune (139,140). Les études exposées dans les paragraphes suivants ont été réalisées ces dernières années et suggèrent que le ratio CD4/CD8, reflet de l'activation immune, pourrait apporter une information pronostique supplémentaire à celle du taux de CD4, dans le contexte actuel des PVVIH traitées.

1.4.1. Ratio CD4/ CD8 et marqueurs associés au vieillissement

Plusieurs études transversales ont rapporté, chez les PVVIH traitées, une association entre le ratio CD4/CD8 et divers marqueurs de vieillissement infra-cliniques ou biologiques. Ainsi, le ratio CD4/CD8 a été inversement associé à la présence ou au volume de plaques athéromateuses coronariennes, association non retrouvée avec le taux de CD4 qui était de $523/\text{mm}^3$ en moyenne (56). Dans une deuxième étude, un ratio CD4/CD8 < 1 a été associé à une épaisseur intima-média (EIM) carotidienne et une rigidité artérielle plus importantes, ainsi qu'à un moindre débit de filtration glomérulaire (54). Enfin, dans une troisième étude, le ratio CD4/CD8 a été associé positivement à la mesure de la graisse périphérique, dont la diminution représente un marqueur de vieillissement infra-clinique. Ce travail a également montré une association inverse entre le taux de CD8, mais aussi le niveau d'activation lymphocytaire T CD8 (CD38+ HLA-DR+), et la mesure de la graisse périphérique. En revanche, il n'y a pas eu d'association retrouvée avec le taux de CD4, évalué à $535/\text{mm}^3$ en moyenne (141).

Certains des résultats précédant ont été renforcés par une étude longitudinale espagnole, qui a montré une association entre un ratio CD4/CD8 < 1 à l'inclusion et la progression de l'EIM carotidienne au cours des 3 ans de suivi des PVVIH traitées incluses dans l'étude (142).

1.4.2. Ratio CD4/ CD8 et morbi-mortalité non classant SIDA

La valeur pronostique du ratio CD4/CD8 pour le risque d'évènements non SIDA chez les PVVIH traitées, a d'abord été évaluée par **deux études espagnoles « cas-témoins »** publiées en 2014. Dans la première, réalisée chez des PVVIH traitées efficacement depuis au moins 1 an, le ratio CD4/CD8 était plus bas chez celles ayant un diagnostic d'évènement non classant SIDA, que chez les autres (0.44 versus 0.70 respectivement) (143). Les analyses multivariées, ajustées sur le nadir de CD4, ont confirmé l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de morbidité non classant SIDA (OR = 5.4, IC_{95%} = 2.3-12.4 pour un ratio CD4/CD8 < 0.4 versus ≥ 0.4), mais aussi la mortalité non classant SIDA (OR = 4.5, IC_{95%} = 1.7-11.8 pour un ratio CD4/CD8 < 0.4 versus ≥ 0.4). La seconde étude a également retrouvé, chez des PVVIH ayant un taux de LT CD4 ≥ 500/mm³, une association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de morbidité non classant SIDA (47). Cette association était expliquée, dans un modèle multivarié distinct, par celle retrouvée entre le taux de CD8 et le risque de morbidité non classant SIDA, alors qu'il n'y avait pas d'association retrouvée avec le taux de CD4.

Par la suite, la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 pour le risque de morbidité non classant SIDA a été étudié dans une **étude de cohorte** italienne chez des PVVIH traitées efficacement (60) : garder un ratio CD4/CD8 < 0.3 exposait à deux fois plus de risque de morbidité ou de décès non classant SIDA, comparé aux PVVIH ayant un ratio CD4/CD8 ≥ 0.45. Le modèle statistique était ajusté sur le taux CD4, suggérant la contribution du taux de CD8 dans l'information pronostique apportée par le ratio CD4/CD8. Ces résultats s'alignaient avec le fait qu'un taux de CD8 élevé (≥ 1500/mm³ après 10 ans de tARV), a été associé à une mortalité non classant SIDA deux fois plus élevée (127,144). Une étude de sensibilité prenant en compte les paramètres immunologiques 6 mois avant l'évènement ou la dernière visite de suivi, a retrouvé des résultats similaires, permettant de limiter la question de la causalité inverse. Ces résultats ont été confirmés plus récemment par un travail issu d'une cohorte thaïlandaise, qui a retrouvé un risque de morbidité non classant SIDA multiplié par 3 chez les PVVIH gardant un ratio CD4/CD8 < 0.3 (versus ≥ 0.45) sous tARV efficace (145). Étonnamment dans cette étude, le taux de CD4 au cours du temps n'était pas associé au risque morbidité non classant SIDA dans cette étude.

Enfin, une seule étude a évalué spécifiquement la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 pour le risque de mortalité chez les PVVIH traitées. Cette étude, qui a inclus des PVVIH avec un taux de CD4 ≥ 350/mm³, n'a pas retrouvé d'association entre le ratio CD4/CD8 et la mortalité non classant SIDA, alors qu'une association existait pour la mortalité classant SIDA. Il se peut donc que la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées, ne soit limitée qu'à certaines causes spécifiques de décès (146).

1.4.2.1. *Ratio CD4/CD8 et pathologies cardio-vasculaires*

Les maladies cardiovasculaires sont devenues l'une des causes de mortalité les plus fréquentes chez les PVVIH dans les pays développés (147,148). Il a été largement montré qu'un taux de CD4 bas (pré-thérapeutique ou sous tARV) et l'absence de contrôle virologique étaient associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire (149,150). Chez les PVVIH traitées, le ratio CD4/CD8 pourrait aider à identifier les PVVIH les plus à risque, comme le suggère l'étude américaine de Castilho *et al.* (151). Cette étude longitudinale a montré une association inverse entre le ratio CD4/CD8 mesuré à 1 an de tARV efficace, et le risque de survenue ultérieure d'évènement coronarien aigu (diminution du *HR* de 13 % par augmentation du ratio CD4/CD8 de 0.1), après ajustement sur le taux de CD4. Cette association était plus forte chez les PVVIH âgées de moins 50 ans.

Ces résultats résonnent avec le rôle du taux de CD8 sur le risque d'infarctus du myocarde (IDM) rapporté par deux études chez les PVVIH traitées (150,152). L'une d'entre elles, issue de la cohorte française ANRS CO4-FHDH, avait montré un risque d'IDM augmenté de 50% chez les PVVIH traitées ayant un taux de CD8 > 1150/mm³, comparé à celles ayant un taux de CD8 < 760/mm³ (151).

1.4.2.2. *Ratio CD4/ CD8 et cancers non classant SIDA*

Le risque de développer un cancer non-classant SIDA est environ deux fois plus élevé chez les PVVIH qu'en population générale, mais variable selon le type de cancer étudié et selon l'exposition à certains facteurs de risque comme la co-infection par des virus oncogènes ou la consommation de tabac (153). Plusieurs études tendent à montrer que le ratio CD4/CD8 pourrait aider à identifier les PVVIH les plus à risque de cancers non classant SIDA, mais aussi de certains cancers spécifiques comme le cancer pulmonaire, le lymphome de Hodgkin, le cancer anal pour lesquels persiste un excès de risque important chez les PVVIH par rapport à la population générale du même âge et du même sexe (154).

Une étude issue de la cohorte française ANRS CO-8 APROCO/COPILOTE, ayant inclus des PVVIH traitées pour la première fois entre 1997 et 1999, et suivies jusqu'en 2009, a rapporté un risque doublé de **cancer non classant SIDA** tous types confondus, lorsque le ratio CD4/CD8 restait inférieur à 0.5 (versus ≥ 0.5), après ajustement sur le taux de CD4 (59).

Le risque de **cancer pulmonaire** chez les PVVIH, est 2 à 4 fois plus élevé qu'en population générale et ce cancer est diagnostiqué 3 à 5 ans plus tôt qu'en population générale du même âge et du même sexe (153–155). C'est aussi l'une des premières causes de mortalité

par cancer (156). Dans une vaste étude issue de la cohorte américaine VACS (The Veterans Aging Cohort Study) ayant inclus 21 664 PVVIH suivies au moins 3 ans entre 1998 et 2012, les auteurs se sont intéressés à identifier les facteurs immunologiques associés au risque de cancer pulmonaire survenu chez 277 PVVIH pendant la durée de l'étude (65). Pour limiter la question de la causalité inverse, ont été prise en compte les moyennes des variables immunologiques d'intérêt (ratio CD4/CD8, taux de CD4, taux de CD8), recueillies sur une période mobile de 24 mois, avec un décalage de 1 an. Les PVVIH avec un ratio CD4/CD8 < 0.4 ou entre 0.4 et 1.0 avaient un risque multiplié par 2.5 de cancer pulmonaire, comparé à celles ayant un ratio CD4/CD8 \geq 1, et ce après ajustement sur le taux de CD4 et sur la consommation de tabac. Chez les PVVIH suivies depuis 5 ans au moins, le risque était multiplié par 5 en cas de ratio CD4/CD8 < 0.4 (versus \geq 1).

Le lymphome Hodgkinien (LH) fait aussi partie des cancers associés à un risque plus élevé chez les PVVIH qu'en population générale du même âge et du même sexe, même en contexte de CV contrôlée et de CD4 \geq 500/mm³ (Ratio d'incidence standardisé = 9.2) (154). Une étude Suisse a montré une association inverse entre le ratio CD4/CD8 et le risque de LH, que le ratio soit mesuré à l'inclusion dans la cohorte ou 1 à 2 ans précédant le diagnostic de LH. De nouveau, cette association était expliquée par celles retrouvées respectivement entre le risque de LH et les taux de CD4 et de CD8 (157).

Enfin une étude a mis en évidence une association inverse entre le risque de **cancer anal** et le ratio CD4/CD8 au diagnostic ou au nadir (158). Malheureusement, les modèles multivariés construits ne comprenaient pas d'autres paramètres immunologiques que le ratio CD4/CD8, ne permettant pas de distinguer l'information pronostique apportée par le ratio CD4/CD8, de celle du taux de CD4, déjà connue pour ce cancer.

1.4.2.3. Ratio CD4/ CD8 et autres pathologies non classant SIDA

Quelques études ont évalué l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de certaines pathologies d'intérêt particulier chez les PVVIH. C'est le cas pour **l'emphysème pulmonaire**, plus fréquent chez les PVVIH qu'en population générale, et pour lequel plusieurs études ont suggéré le rôle favorisant de l'hyperactivation immunitaire en plus de la consommation de tabac (159). De plus, un ratio CD4/CD8 bas dans le liquide bronchiolo-alvéolaire a été associé à un risque plus élevé et une sévérité plus importante de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), catégorie à laquelle appartient l'emphysème pulmonaire (160). Une étude transversale issue de la cohorte américaine VACS (The Veterans Aging Cohort Study) a montré

que les PVVIH traitées ayant un ratio CD4/CD8 < 0.4, avaient 6 fois plus d'emphysème, et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone réduite, comparé à celles ayant un ratio CD4/CD8 ≥1 (161). Les analyses étaient ajustées sur la consommation de tabac, le taux de CD4 (au moment de l'étude et au nadir) et la CV (161). Ces résultats suggèrent un rôle propre de l'infection par le VIH sur le développement de l'emphysème pulmonaire, impliquant les dysfonctions immunitaires reflétées par le ratio CD4/CD8.

Les infections bactériennes aiguës représentent aussi un groupe de pathologies d'intérêt puisqu'elles sont l'une des causes d'hospitalisation les plus fréquentes chez les PVVIH (147,162). L'étude de Collin *et al.* (163), issue de la cohorte Aquitaine ANRS-CO3, s'est ainsi intéressée aux facteurs associés au risque d'infection bactérienne aiguë chez les PVVIH suivies sur la période 2000-2012. Les auteurs ont montré que les PVVIH ayant un ratio CD4/CD8 < 0.3 au cours du temps, étaient 4 fois plus à risque d'infection bactérienne, comparé à celles ayant un ratio CD4/CD8 ≥ 1.

1.4.3. Ratio CD4/CD8 et morbi-mortalité classant SIDA

Plusieurs études ont évalué la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 pour le risque de **morbi-mortalité classant SIDA** chez les PVVIH traitées. Dans une première étude issue de la cohorte canadienne CANOC, ayant inclus des PVVIH traitées entre 2000 et 2010, la restauration du ratio CD4/CD8 (≥1.0 ou ≥1.2) au cours du temps n'a pas été associée au risque d'évènement composite « morbidité classant SIDA ou décès de toute cause » (63). Ces résultats sont discordants avec ceux rapportés par les travaux ultérieurs (57,60). Une explication pourrait être la définition plus large de l'évènement d'intérêt, qui a inclus la mortalité de toute cause en plus de la morbi-mortalité SIDA. Une autre explication pourrait être que, dans cette étude, la population présentait un taux de CD4 plus bas à baseline (200/mm³ en médiane) que dans les travaux décrits ci-après (378/mm³ (60) et 311/mm³ (57) en médiane). Or, c'est possiblement chez les PVVIH ayant un taux de CD4 élevé que l'information pronostique apportée par le ratio CD4/CD8 est la plus importante.

Par la suite, l'étude de cohorte italienne publiée par Mussini *et al.* (60), a montré dans une analyse secondaire, qu'un ratio CD4/CD8 < 0.3 sous tARV efficace était associé à un risque de morbi-mortalité classant SIDA multiplié par 2.6 comparé aux PVVIH ayant un ratio CD4/CD8 ≥ 0.45, après ajustement sur le taux de CD4. De la même façon, dans une étude britannique plus récente et plus importante en termes de patient-années, le ratio CD4/CD8, au cours du temps était associé au risque de morbidité classant SIDA, avec une diminution de risque de 67% pour un ratio CD4/CD8 > 0.8 versus ≤ 0.2. (57). Cette association était expliquée

par celle existant entre le risque de morbidité SIDA et le taux de CD4, mais aussi de CD8 au cours du temps. Enfin, de façon concordante avec les résultats précédents, dans l'étude issue de la collaboration ART-CC chez des PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$, la mortalité classant SIDA diminuait lorsque le ratio CD4/CD8 au cours du temps était plus élevé et lorsque le taux de CD8 était plus bas (146).

1.4.3.1. *Ratio CD4/CD8 et tuberculose*

Peu d'études ont évalué la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 pour le risque d'une pathologie spécifique classant SIDA chez les PVVIH traitées. Wolday *et al.* (66), l'ont évaluée pour le risque de **tuberculose**, au sein d'une cohorte éthiopienne chez des PVVIH traitées pour le VIH sur la période 2001-2017. Un ratio CD4/CD8 < 0.3 (versus > 0.45) au cours du temps, était associé à un risque de tuberculose multiplié par 4, après ajustement sur les taux de CD4 et de CD8 au cours du temps. Il est important de noter qu'en population générale, la tuberculose est associée à une diminution du ratio CD4/CD8, du fait d'une lymphopénie CD4 notamment, se rétablissant sous traitement anti-tuberculeux (164–166). Il est donc difficile de savoir si les résultats rapportés par Wolday *et al.* traduisent le rôle favorisant de l'état dysimmunitaire reflété par le ratio CD4/CD8, sur le développement de la tuberculose, ou si la diminution du ratio CD4/CD8 est induite par la physiopathologie même de la tuberculose.

1.4.3.2. *Cas particuliers de la MK et des LNH chez les PVVIH traitées*

Une étude préliminaire à mon second travail de thèse a été menée au sein de la cohorte FHDH-ANRS CO4 avec pour objectif d'évaluer l'association entre la restauration du ratio CD4/CD8 et le risque de maladie de Kaposi (MK) et de lymphome non Hodgkinien (LNH) (167). Parmi les 39 051 individus inclus dans l'étude, 48 cas de MK et 37 cas de LNH ont été diagnostiqués sur une médiane de suivi de 6 ans (IQR, 2.5-11). Seule une tendance pour l'association inverse entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK chez les individus ayant restauré le taux de CD4 au-dessus $500/\text{mm}^3$ a été observée, sans pouvoir conclure du fait d'un nombre trop faible d'événements.

1.4.3.2.1. *La maladie de Kaposi*

La maladie de Kaposi (MK) est induite par le **virus HHV-8** (*Human herpesvirus 8*), de la famille des herpès virus humains. Il s'agit d'un virus à ADN infectant les lymphocytes B, les monocytes et les cellules endothéliales. Le génome du virus HHV-8 code pour différentes cytokines pro-inflammatoires et est susceptible de favoriser la prolifération des cellules infectées en déjouant les défenses immunitaires de l'hôte, à l'origine de la MK mais aussi des

autres pathologies liées à HHV-8 que sont le lymphome des séreuses, la maladie de Castleman multicentrique, ainsi que le KICS (Kaposi sarcoma herpes virus inflammatory cytokine syndrome), entité clinique définie plus récemment (168–170).

La séroprévalence de HHV-8 varie selon les régions du monde, moins de 10 % dans la plupart des pays du Nord (États-Unis, Europe du Nord) et en Asie du Sud-Est, et de 35% à 90% en Afrique Sub-Saharienne, selon les régions. En Amérique du Sud, les Amérindiens ont également été identifiés comme une population hyperendémique pour l'infection à HHV-8, alors que la prévalence rejoint celle des États-Unis chez les non amérindiens (171). Cette prévalence est de l'ordre de 20% dans les pays du bassin méditerranéen comme en Egypte, ainsi qu'en Chine où de fortes disparités géographiques sont néanmoins rapportées (172,173).

Dans les pays à faible prévalence, le virus est surtout présent dans la population HSH, dans laquelle la séroprévalence pourrait atteindre 60% (174). La transmission a lieu par voie salivaire et par voie sexuelle, en particulier via les relations oro-anales (174–176). Dans cette population, l'infection à HHV-8 a été associée positivement au nombre de partenaires sexuels, aux antécédents d'infections sexuellement transmissibles dont l'infection par le VIH, la syphilis et l'infection par HSV-2, ainsi qu'à la consommation de poppers (174,175). En zone de forte endémie comme en Afrique Sub-Saharienne, la transmission se fait avant tout de la mère à l'enfant, puis par voie salivaire entre enfants [173].

La MK se caractérise par une prolifération tumorale angiogénique avec un tropisme cutané, muqueux et viscéral, d'évolution très variable [177]. On distingue **quatre formes épidémiologiques** : La forme dite « classique », relativement indolente, qui survient typiquement chez les hommes âgés du pourtour méditerranéen, la forme « endémique » des régions d'Afrique Subsaharienne, souvent plus agressive avec une atteinte ganglionnaire, la forme induite par les immunosuppresseurs associés à la transplantation d'organe essentiellement, et la forme « épidémique » induite par l'infection par le VIH [169].

Si l'infection par HHV8 est nécessaire, celle-ci n'est pas suffisante au développement de la MK. Parmi les **facteurs de risque** figurent l'immunodépression, dont celle induite par le VIH, l'âge avancé, et le sexe masculin [177]. L'activité « anti-MK » de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) a fait discuter son rôle protecteur chez les femmes, participant au sexe ratio plus élevé chez les hommes, sans que cela soit finalement clairement établi [178].

Chez les PVVIH, le risque de MK est inversement associé au taux de CD4, et constitue l'un des trois cancers classant SIDA, avec les LNH et le cancer du col de l'utérus [169,179,180]. L'incidence de la MK chez les PVVIH a drastiquement diminué avec l'arrivée des tARV à la fin des années 90 (réduction relative de -58 à -71% en France entre 1995 et 1998, d'après une étude issue de la cohorte ANRS CO4 FHDH [181]), pour continuer de diminuer plus

modestement après les années 2000 [182,183]. Néanmoins, la MK reste encore parmi les cancers les plus fréquents chez les PVVIH, notamment dans la communauté HSH et chez les personnes originaires d'Afrique Sub-Saharienne, où les séroprévalences des virus HHV-8 et VIH demeurent importantes [71,184]. En France, l'incidence a été rapportée à 76/100 000 patient-années sur la période 2010-2015, avec un risque augmenté de plus de 30% dans la population HSH [185].

Progressivement, **le contexte de survenue de MK chez les PVVIH** a changé, avec d'une part une proportion croissante de cas survenant avec un taux de CD4 plus élevé et une CV mieux contrôlée [183,186], et d'autre part une proportion moins importante de formes viscérales [181]. Dans une étude française ayant décrit 209 MK survenues chez 44 462 PVVIH suivies entre 2010 et 2015, 50% des cas étaient diagnostiqués sous tARV, 26% sous tARV depuis plus de 6 mois et 11% avaient une CV < 50 copies/mL [187]. L'atteinte viscérale concernait 14% des cas pour lesquels l'information clinique était disponible et seul l'âge supérieur à 50 ans était associé à une plus grande fréquence de formes viscérales.

Une autre étude française, rétrospective, a comparé les MK survenues entre 2000 et 2017 selon qu'elles soient associées au VIH en contexte avirémique (< 50 copies depuis au moins 12 mois), en contexte virémique, ou qu'elles ne soient pas associées au VIH [188]. Parmi les 187 cas de MK examinés, 12 étaient associés au VIH en contexte avirémique. Les formes cliniques de ces dernières étaient plus indolentes, rejoignant celles des formes classiques, et contrastant avec les formes plus agressives et disséminées, associées au VIH en contexte virémique.

Si l'incidence de la MK a largement diminué, il persiste un **risque de MK bien plus important chez les PVVIH qu'en population générale** [179,189–191]. Une étude menée en France, issue de la cohorte française FHDH-ANRS CO4, a trouvé un risque 35 fois plus élevé chez les PVVIH qu'en population générale de même âge et de même sexe, malgré un taux de LT CD4 > 500 /mm³ pendant au moins 2 ans et une CV VIH contrôlée (< 500 copies/mL) [189]. Une étude américaine a retrouvé un risque 60 fois plus élevé qu'en population générale chez les PVVIH traitées ayant un taux de LT CD4 ≥ 500/mm³, et 80 fois plus élevé qu'en population générale chez les PVVIH ayant une charge virale ≤ 500 copies/mL sous tARV [179].

La restauration du taux de CD4 et le contrôle de la CV sont des conditions nécessaires pour réduire le risque de MK, mais elles ne semblent pas suffisantes, suggérant la contribution d'autres facteurs physiopathologiques. Parmi les facteurs associés au risque de MK, pourraient être impliqués le rôle du vieillissement de la population infectée par le VIH mais aussi celui de **l'activation immunitaire chronique**, potentiellement responsable d'un déficit immunitaire fonctionnel et d'un contrôle anti-HHV-8 moins performant [69,192]. C'est ce qu'a suggéré une étude Française qui a rapporté 21 cas de MK diagnostiqués entre 2014 et 2017, chez des PVVIH relativement âgées (54 ans en médiane), diagnostiquées de longue date pour l'infection par le

VIH (14 ans en médiane), avec une CV < 50 copies/mL depuis 3 ans en médiane [193]. Chez ces PVVIH, le taux de CD4 était relativement restauré (449/mm³ en médiane) mais le ratio CD4/CD8 était bas (0,58 en médiane), traduisant un état d'activation immunitaire important, et questionnant sur son rôle dans le développement de la MK.

En résumé, l'incidence de la MK a drastiquement diminué avec la diffusion des tARV efficaces mais cette pathologie reste encore parmi les cancers les plus fréquents chez les PVVIH. Son contexte de survenue concerne maintenant une plus grande proportion de PVVIH traitées avec des taux de CD4 plus élevés. Dans ce contexte se pose particulièrement la question du rôle de dysfonctions immunitaires dans le développement de la MK, que le ratio CD4/CD8 reflète.

1.4.3.2.2. Les Lymphomes non Hodgkiniens

Les LNH représentent un groupe hétérogène de tumeurs ayant en commun une prolifération lymphoïde, d'évolution agressive ou plus indolente selon les sous types histologiques. Ces cancers peuvent être viro-induits par les virus lymphotropes EBV, HHV-8 ou HTLV-I, ou bien ne pas y être associés [169,194].

Parmi les **facteurs de risque de LNH** figurent l'âge avancé, l'immunodépression dont celle induite par l'infection par le VIH, ainsi que les co-infections VHB et VHC [195]. Les mécanismes d'action des virus hépatotropes VHB et VHC dans la lymphomagenèse restent flous, cependant l'activation immunitaire induite par la stimulation antigénique virale chronique pourrait favoriser la lymphomagenèse, par prolifération lymphocytaire B notamment [196].

Comme pour la MK **chez les PVVIH**, l'arrivée des tARV a considérablement diminué l'incidence des cancers classant SIDA que sont les LNH. Ainsi, leur incidence pour 100 000 patient-années, est passée de plus de 2000 avant 1996, à moins de 300 au début des années 2000 [197,198]. Le niveau d'immunodépression reflété par le taux de CD4 ou les antécédents classant SIDA ainsi que la réplication virale VIH, sont associés à un risque plus important de LNH [199,200].

D'après une étude de cohorte américaine chez des PVVIH suivies entre 1996 et 2010, **le profil des LNH** a évolué progressivement après l'arrivée des tARV à la fin des années 2000 [201]. Cette étude décrit une augmentation au fil du temps, du taux de CD4 au diagnostic de LNH et une proportion croissante de LNH diagnostiqués dans un contexte de virémie VIH contrôlée. De plus, la distribution des différents sous-types histologiques a évolué, avec une diminution progressive de la proportion des LNH associés à une immunodépression profonde, comme le lymphome cérébral primitif, EBV-induit le plus souvent. En parallèle, a été observée

une progression relative d'autres sous-types associés à des taux de CD4 plus élevés, comme les lymphomes B diffus à grandes cellules ou le lymphome de Burkitt qui représentent maintenant les deux principaux sous-types [183,201].

Malgré ces évolutions, **le risque de LNH chez les PVVIH** demeure bien supérieur à celui rapporté en population générale. Dans l'étude de Hleyel *et al.*, issue de la cohorte ANRS CO4-FHDH, le risque de LNH était 9 fois plus élevé chez les PVVIH suivies entre 2005 et 2009, qu'en population générale de même âge et de même sexe [189]. Cet excès de risque pouvait être expliqué par l'absence de réponse virologique ou immunologique au tARV. En effet, lorsque les analyses étaient restreintes aux PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ depuis au moins 2 ans et une CV < 500 copies/mL, le risque rejoignait celui de la population générale. Par ailleurs, l'âge au diagnostic du LNH était plus jeune qu'en population générale, 41 ans chez les PVVIH versus 52 ans en population générale, après ajustement sur la différence de structure entre les deux populations en termes d'âge et de sexe.

Cet excès de risque de LNH chez les PVVIH traitées, et le diagnostic à un âge plus jeune dans cette population, pourraient être en relation avec l'infection VIH elle-même qui, bien que contrôlée, n'est pas éradiquée. En témoignent, de façon indirecte, l'hyperlymphocytose T CD8 et l'activation immunitaire persistantes chez les PVVIH traitées. Il a été suggéré qu'une réplication virale VIH a minima et/ou la translocation microbienne, en **favorisant l'activation lymphocytaire B chronique**, pourrait être à l'origine d'évènements oncogéniques impliqués dans la lymphomagenèse [200,202]. Plus directement, la persistance d'un réservoir viral dans les organes lymphoïdes augmenterait le risque de LNH par production de protéines virales connues pour favoriser la clonogénicité des lymphocytes B [203].

En résumé, l'incidence des LNH a drastiquement diminué depuis l'arrivée des tARV à la fin des années 1990 et leur profil histologique a évolué vers des sous-types associés à une immunodépression moins avancée, comme le lymphomes B diffus à grandes cellules ou le lymphome de Burkitt. Il persiste néanmoins un excès de risque important par rapport à la population générale, pouvant être expliqué par l'insuffisance de réponse virologique ou immunologique au tARV, et questionnant également le rôle de l'activation immunitaire dans le développement de ces pathologies malignes chez les PVVIH traitées.

L'hyperactivation immunitaire pourrait donc avoir un rôle dans le développement de la MK et des LNH chez les PVVIH traitées. C'est la raison pour laquelle, l'étude réalisée dans le cadre de **mon second travail doctoral a eu pour objectif d'évaluer l'association entre le ratio CD4/CD8, reflet de l'activation immunitaire sous tARV, et les risques de MK/LNH**

dans cette population. Le ratio CD4/CD8 pourrait-il apporter une information pronostique supplémentaire à celle apportée par le taux de CD4 ?

CHAPITRE 2. Évolution au long cours du ratio CD4/CD8 et facteurs associés à sa restauration, chez les PVVIH sous traitement antirétroviral efficace, dans la cohorte ANRS-CO4 FHDH

Ce premier travail doctoral a eu pour objectif d'estimer, chez 10 012 PVVIH traitées entre 2000 et 2010, la probabilité de restaurer le ratio CD4/CD8 (≥ 1) sous tARV efficace et d'identifier les facteurs associés à cette restauration. Pour cette étude, les données ont été extraites de la Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (ANRS-CO4 FHDH).

2.1. Présentation de la base de données hospitalière française sur l'Infection par le VIH (French Hospital Database on HIV, ANRS-CO4 FHDH)

2.1.1. Création de la cohorte ANRS-CO4 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), dans les hôpitaux universitaires. En 2005, les CISIH ont été remplacés par les COREVIH, Coordination régionale de lutte contre le VIH. Ces COREVIH ont pour mission, entre autres, d'alimenter la base en intégrant les données des centres hospitaliers via le DOMEVIH ou via les dossiers médicaux informatisés. La cohorte a pour but de conduire des recherches sur l'infection par le VIH et sur le suivi des PVVIH prises en charge dans les COREVIH [204]. Elle est actuellement coordonnée et gérée au sein de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP, INSERM U1136, Sorbonne Université, Investigatrice principale D Costagliola, Co-investigatrice S Grabar). Elle est financée par l'INSERM et l'ANRS-MIE. La base a reçu un avis favorable de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) le 27 novembre 1991, mis à jour le 19 février 2021, dans le cadre de la nouvelle réglementation RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

2.1.2. Objectifs de la cohorte ANRS-CO4 FHDH

Les thèmes de recherche de la cohorte ANRS-CO4 FHDH 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 :

- 1- **Les stratégies thérapeutiques** : évaluation clinique à moyen et long terme, incluant l'utilisation de méthodologies d'inférence causale en situation observationnelle (« comparative effectiveness »).

- 2- **La morbi-mortalité sévère SIDA et non SIDA et l'impact de l'infection à VIH et des antirétroviraux** : notamment les infections, l'insuffisance rénale, les fractures, les tumeurs malignes et l'infarctus du myocarde.
- 3- **Les questions de santé publique sur l'infection par le VIH en France** : survie, prise en charge tardive, personnes migrantes, indicateurs de santé publique (cascade et délais de prise en charge, ...)

À côté des travaux de recherches, la cohorte ANRS-CO4 FHDH permet de décrire qui sont les patients infectés par le VIH et pris en charge à l'hôpital en France, comment leurs caractéristiques et leur prise en charge évoluent au fil du temps.

2.1.3. Données recueillies dans la cohorte ANRS-CO4 FHDH

La base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH est une cohorte ouverte, multicentrique, ayant inclus des PVVIH à partir de 1989, avec une extension à l'ensemble de la France en 1992. Actuellement, 178 hôpitaux participent à cette collecte, regroupés au sein de 23 COREVIH, comme illustré par la **figure 12** ci-après.

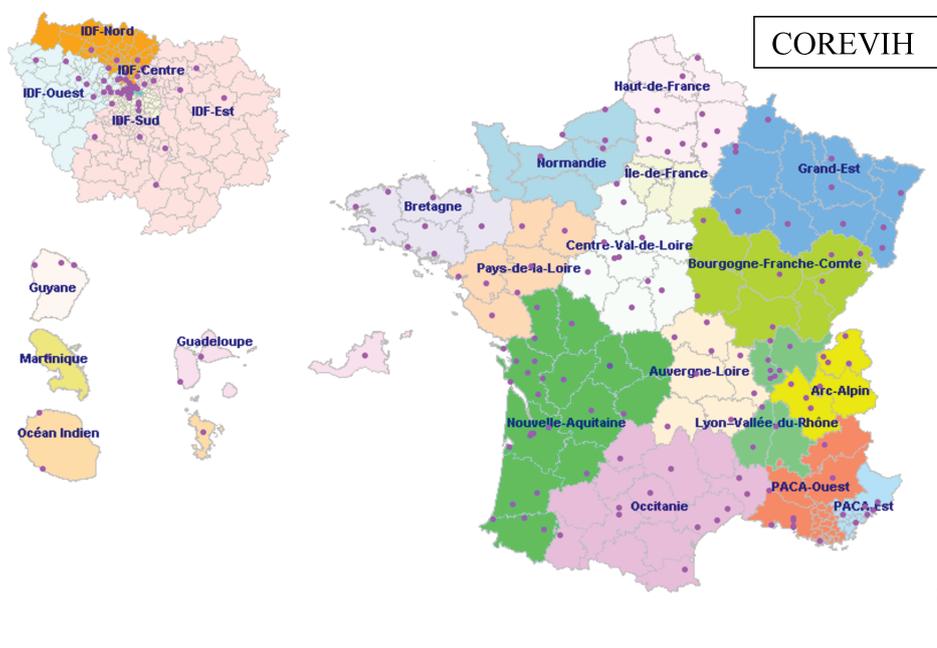


Figure 12. Centres hospitaliers participant à la collecte des données de la cohorte ANRS CO4-FHDH, au sein des 23 COREVIH. Source : Indicateurs de prise en charge des PVVIH dans les COREVIH en France en 2019 [205]

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 un consentement éclairé par écrit. Plus de 200 000 PVVIH sont actuellement incluses dont 113 385 suivies en 2019 [205]. La représentativité de la cohorte ANRS- CO4 FHDH a été estimée à 69% des PVVIH prises en charges en France en 2018. Cette estimation est basée sur les données de l'assurance maladie fournie par la CNAM-TS [206], du nombre de PVVIH non diagnostiquées (données communiquées par V Supervie, INSERM U1136,) et de la proportion de PVVIH nouvellement prise en charge qui connaissent leur statut sérologique VIH depuis plus de 3 mois (données issues de la cohorte ANRS-CO4 FHDH).

Les données sont recueillies à partir des dossiers médicaux. Elles sont saisies à l'aide du logiciel DOMEVIH par les Techniciens d'Études Cliniques (TEC) en poste dans les différents hôpitaux, ou grâce à un dossier médical informatisé mis en place dans de nombreux services (notamment NADIS ou DIAMM). Dans ce dernier cas, une passerelle a été développée permettant d'extraire les données pour les inclure dans la cohorte ANRS CO4-FHDH. Une fois par an, les TEC extraient les données à destination de l'INSERM U1136, via la passerelle de transmission sécurisée mise en place par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Lors de cette extraction, les sujets sont indexés par un numéro d'anonymat et les données sont cryptées. Les informations sont recueillies à chaque hospitalisation de jour et à chaque consultation du sujet, en cas de nouveau diagnostic ou de changement thérapeutique ou au moins tous les six mois. Si un individu change de centre mais continue d'être suivi dans un centre participant à la cohorte, le numéro d'anonymat permet de le repérer dans son nouveau centre.

La cohorte comporte des données collectées à l'inclusion : date de naissance, sexe, origine géographique, groupe de transmission, taille, date de primo-infection, date du premier test positif pour le VIH. Les autres variables, recueillies au fil du suivi, incluent : le poids, des données biologiques (numération formule sanguine, numération des CD4, CD8, CV plasmatique...), des données cliniques (date et type des événements cliniques classant SIDA ou non, en utilisant la Classification Internationale des Maladies (CIM) version 10, date et causes de décès), et des données thérapeutiques (antirétroviraux, prophylaxies...). Depuis 2005, sont également collectés les consommations d'alcool et de tabac, des données concernant le VHC et le VHB pour les patients co-infectés, le bilan lipidique, les transaminases, et les motifs d'arrêt de tARV. Il est à rappeler qu'en France, le tARV ne peut être initié ou modifié que par des cliniciens hospitaliers, mais il peut être renouvelé en ville.

Le retour au dossier d'une personne incluse est possible, pour obtenir des informations complémentaires ou valider les diagnostics renseignés dans la base. Différentes études ont été

ainsi réalisées, comme l'analyse de l'exposition aux ARV sur le risque d'infarctus du myocarde, de fractures, de cancers ou d'autres comorbidités [207–210].

2.2. Patients et Méthodes

2.2.1. Population d'étude

Dans ce premier travail doctoral, ont été incluses les personnes vivant avec le VIH-1, âgées de 15 ans ou plus lors de l'inclusion dans la cohorte ANRS-CO4 FHDH, traitées pour la première fois entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2010 et ayant un suivi minimum de 2 ans. Les personnes éligibles devaient disposer d'au moins une valeur de CV plasmatique dans les 6 mois précédant l'introduction du tARV et avoir obtenu une $CV \leq 500$ copies/mL dans les 9 mois suivant l'introduction du tARV, attestant ainsi d'un traitement virologiquement efficace. Une mesure du ratio CD4/CD8 devait être disponible dans les 6 mois précédant l'introduction du tARV et au moins 2 fois après l'initiation du tARV avec un intervalle de 1 à 12 mois entre les deux mesures. Les PVVIH avec un ratio $CD4/CD8 \geq 1$ au contrôle virologique ou avant, ont été exclues. Afin de prévenir la sélection de centres réalisant des mesures de CD8 uniquement dans des situations cliniques particulières, ce qui aurait pu conduire à un biais de sélection, seuls les centres pour lesquels le taux plasmatique de CD8 était rapporté pour au moins 70% des taux de CD4, ont été sélectionnés. Ainsi, 3388 PVVIH ont été exclus du fait de cette sélection.

2.2.2. Analyses statistiques : choix du modèle en présence d'évènements compétitifs

La probabilité de survenue d'un évènement au cours du temps s'estime par des analyses de survie, qui tiennent compte des sujets dont le suivi est censuré, c'est-à-dire des sujets n'ayant pas présenté l'évènement au cours de leur suivi. En analyse de survie classique, la censure est indépendante de la survenue de l'évènement d'intérêt, elle n'apporte pas d'information sur l'incidence de cet évènement [211]. On considère donc que le risque de présenter l'évènement d'intérêt est le même pour les personnes dont le suivi est censuré que pour celles restant dans l'étude. C'est le cas lorsque la censure est due à un arrêt du suivi sans raison liée à l'évènement d'intérêt, comme la fin de l'étude par exemple.

Dans bien des situations, il se peut que l'évènement d'intérêt ne puisse être observé du fait de la survenue d'un autre évènement s'y opposant ou diminuant fortement sa probabilité d'occurrence. Ces évènements sont qualifiés de « compétitifs » ou « concurrents » et requièrent d'être pris en compte dans l'analyse.

Plusieurs approches sont possibles pour analyser les temps de survenue de l'évènement d'intérêt en présence d'évènements compétitifs, dont principalement les deux suivantes :

1- Censure du suivi à droite lors de la survenue de l'évènement compétitif et modèle « cause-specific »

Dans cette première approche, le suivi est censuré lors de la survenue de l'évènement compétitif. Dans ce cas, le principe de « censure indépendante » n'est plus respecté puisque les individus, dont le suivi est censuré, ne peuvent plus présenter l'évènement, contrairement aux individus non censurés. Cette situation de censure informative peut conduire à la surestimation de l'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt, puisque, comme illustré dans la **figure 13**, on exclut de la population à risque les individus ayant présenté l'évènement compétitif.

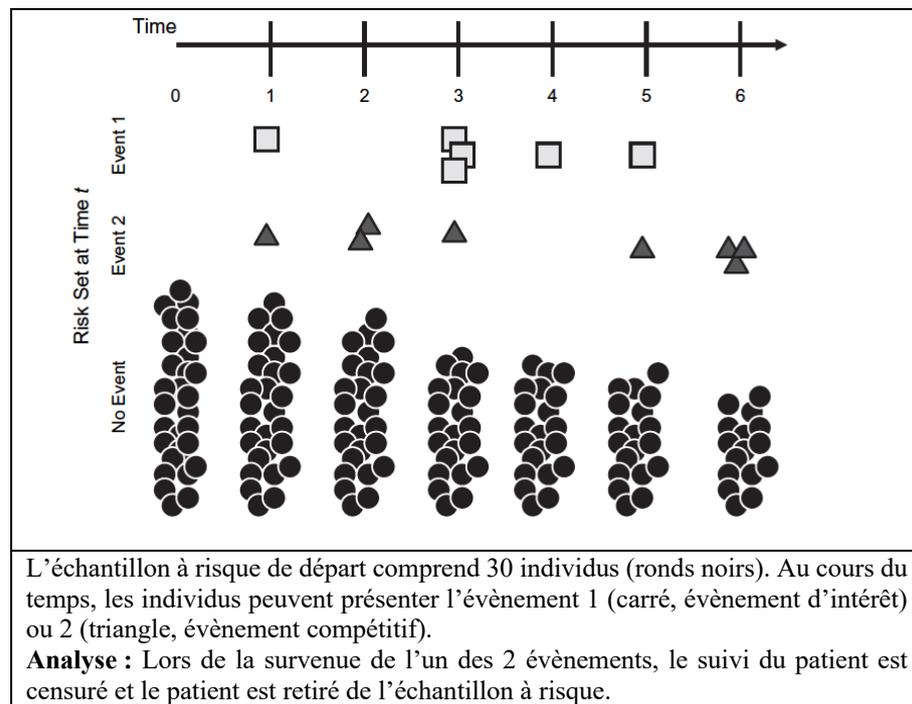


Figure 13. Évolution de l'échantillon à risque avec censure du suivi à droite lors de la survenue de l'évènement compétitif.
 D'après Lau *et al.* [212]

L'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt est estimée par la fonction de distribution $F(t) = 1 - S(t)$, où $S(t)$ est la fonction de survie. Cette incidence cumulée tend vers 1 au cours du temps puisque l'on considère que tous les individus finiront par présenter l'évènement d'intérêt si la durée d'observation est suffisamment longue. On comprend qu'en présence d'évènements compétitifs, cette approche induit la surestimation de l'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt puisque les individus rencontrant l'évènement compétitif ne présenteront pas l'évènement d'intérêt.

Pour autant, lorsque l'objectif de l'étude n'est pas centré sur l'estimation de l'incidence cumulée d'un évènement, mais plutôt sur les facteurs associés à la survenue de cet évènement,

cette approche reste intéressante [213]. La force de l'association entre les variables étudiées et l'évènement d'intérêt est alors exprimée sous la forme de « *cause-specific hazard ratios* » estimés par régression de Cox, qui représentent les rapports de risque de l'évènement d'intérêt parmi les sujets n'ayant eu ni l'évènement d'intérêt, ni l'évènement compétitif (**figure 13**) [212].

2- Méthode de Kalbfleisch et Prentice et modèle de Fine et Gray

C'est d'abord la méthode de Kalbfleisch et Prentice qui a permis d'estimer de façon plus appropriée l'incidence cumulée d'un évènement, en présence de risques compétitifs [214]. Dans cette approche, les patients qui présentent l'évènement compétitif sont toujours considérés comme susceptibles de présenter l'évènement d'intérêt et sont maintenus dans l'échantillon à risque, comme l'illustre la **figure 14** [212].

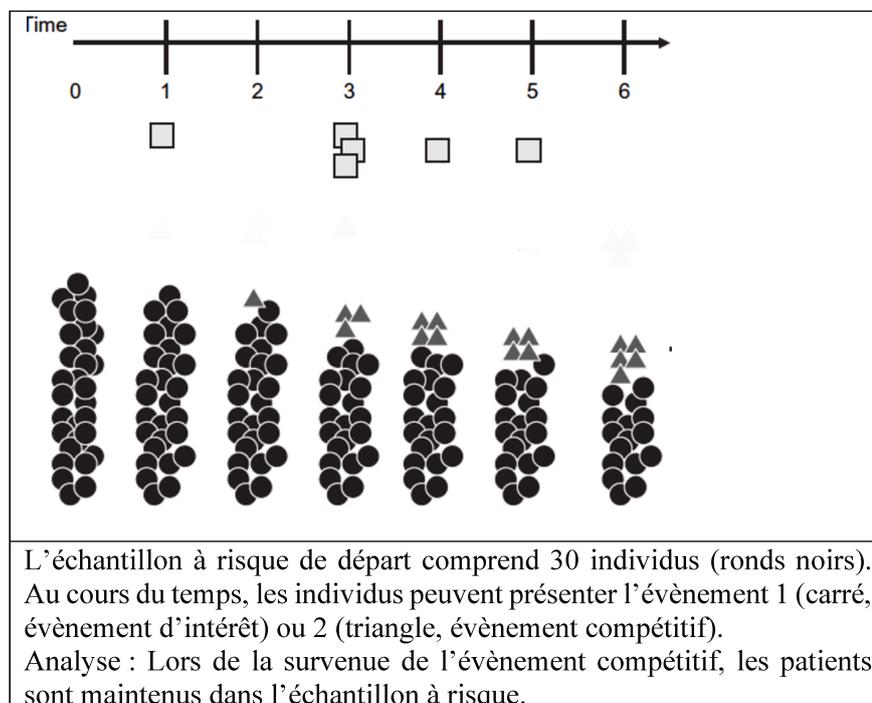


Figure 14. Évolution de l'échantillon à risque dans l'approche de Kalbfleisch et Prentice.

D'après Lau *et al.* [212]

Cette approche prend en compte l'information apportée par la survenue d'évènements compétitifs avant l'évènement d'intérêt. L'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt est alors estimée par la fonction d'incidence cumulée (CIF), et tend non plus vers 1 au cours du temps, comme en analyse de survie classique, mais vers la proportion globale de patients présentant l'évènement.

Le modèle de Fine et Gray prend en compte les événements compétitifs en se basant sur cette même approche et permet, par extension du modèle de Cox, d'évaluer l'impact de plusieurs variables sur l'incidence de l'événement d'intérêt [215]:

- Soit la fonction d'incidence cumulée $F_k(t)$, définie comme la probabilité de survenue d'un événement $k=1, \dots, K$, avant l'instant t : $F_k(t) = \text{Prob}(T \leq t, \delta = k)$
- Fine et Gray introduisent une mesure de risque instantané en construisant la fonction de risque de sous-distribution $\lambda_k(t)$ telle que :

$$\lambda_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(t \leq T < t + \Delta t, \delta = k | T \geq t \cup (T \leq t \cap \delta \neq k))}{\Delta t}$$

- Cette fonction est liée à l'incidence cumulée de l'événement k , $F_k(t)$ comme suit :

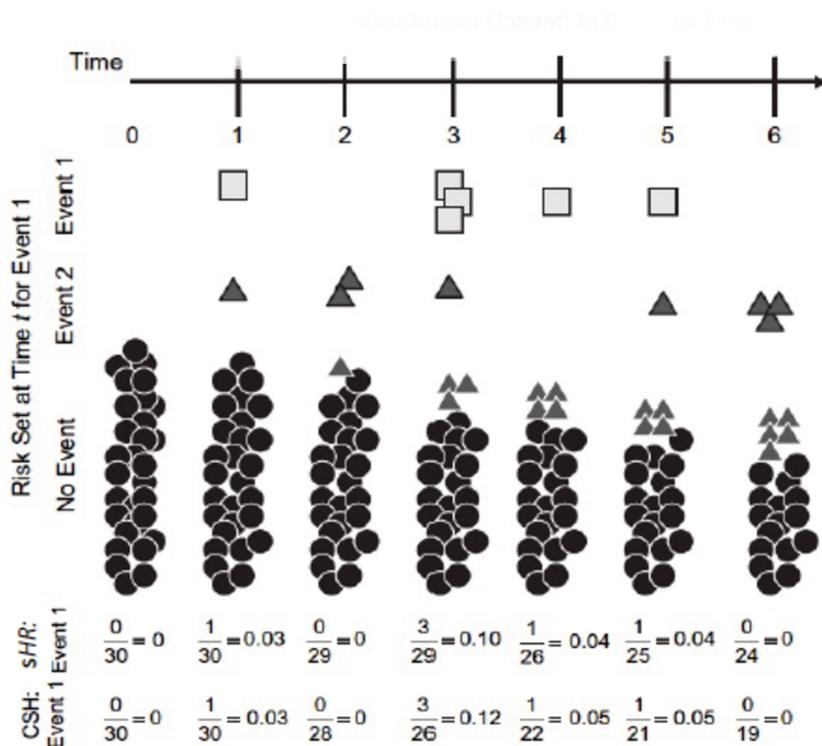
$$\lambda_k(t) = \frac{d}{dt} \log(1 - F_k(t))$$

- La fonction sous-distribution $\lambda_k(t)$ peut être estimée en fonction des variables Z d'un individu i ($i=1, \dots, n$) :

$\lambda_k(t|Z) = \lambda_{k0}(t) \exp(\beta_{k1}Z_1 + \dots + \beta_{kj}Z_j)$, où $\lambda_{k0}(t)$ est le risque de base d'événement k pour tous les individus à un instant donné.

La force de l'association entre les variables étudiées et l'événement d'intérêt est exprimée sous la forme de « *subdistribution hazard ratio* » (*sHR*) qui correspond au rapport de risques de l'événement d'intérêt en présence et en l'absence du facteur pronostique, parmi les individus n'ayant pas eu l'événement d'intérêt, incluant ceux ayant présenté l'événement compétitif [216,217].

La figure ci-après (**figure 15**) représente l'évolution de l'échantillon à risque et le calcul des rapports de risque par le modèle de Cox (*cause-specific hazard ratio*, *CSH*) et par le modèle de Fine et Gray (*subdistribution hazard ratio*, *sHR*).



L'échantillon à risque de départ comprend 30 individus (ronds noirs). Au cours du temps, les individus peuvent présenter l'évènement 1 (carré, évènement d'intérêt) ou 2 (triangle, évènement compétitif).

Modèle de Cox : Lors de la survenue de l'un des 2 évènements, le suivi du patient est censuré et le patient est retiré de l'échantillon à risque. Les rapports de risque obtenus sont nommés « cause-specific hazard ratio » (CSH).

Modèle de Fine et Gray : Lors de la survenue de l'évènement compétitif, les patients sont maintenus dans l'échantillon à risque. Les rapports de risque obtenus sont nommés « subdistribution hazard ratio » (sHR).

Figure 15. Évolution de l'échantillon à risque et calcul des rapports de risque par le modèle de Cox et par le modèle de Fine et Gray. D'après Lau *et al.* [212]

En présence d'évènements compétitifs, la méthode de Kalbfleisch et Prentice a donc l'avantage d'estimer de façon plus appropriée l'incidence cumulée d'un évènement, et le modèle de Fine et Gray permet d'évaluer l'impact de plusieurs variables sur l'incidence de cet évènement. Ces méthodes sont à privilégier lorsque l'estimation de l'incidence cumulée d'un évènement est l'objectif principal de l'étude [213].

2.3. Application dans l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'estimer l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 ≥ 1 chez les PVVIH traitées efficacement et d'identifier les facteurs associés à cette restauration.

2.3.1. Définition de l'évènement d'intérêt

L'évènement d'intérêt était « la restauration du ratio CD4/CD8 » définie comme le second de deux ratios consécutifs CD4/CD8 ≥ 1 , obtenus après l'obtention du contrôle virologique (première CV ≤ 500 copies/mL dans les 9 mois suivant l'introduction du tARV).

2.3.2. Définition des évènements compétitifs

Comme résumé dans le **tableau 2**, plusieurs études de cohorte ont évalué l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 sous tARV, mais aucune d'entre elle n'a tenu compte des évènements compétitifs dans les analyses. Pourtant, certains événements inhérents au suivi des PVVIH s'opposent à la restauration du ratio CD4/CD8 et sont donc susceptibles d'influencer l'estimation de l'incidence cumulée de cette restauration :

- Le « décès », qui empêche toute évolution ultérieure du ratio CD4/CD8.
- Le fait d'être « perdu de vue », dans l'hypothèse où les PVVIH perdues de vue sont en rupture de suivi et de tARV.
- L'« échec virologique », qui s'oppose à la restauration du ratio par la baisse du taux de CD4 et l'augmentation du taux de CD8 survenant rapidement après l'échec. Cet évènement est important à prendre en compte car le risque d'échec virologique, bien qu'en diminution avec les progrès thérapeutiques et l'évolution des recommandations, reste non négligeable chez les PVVIH traitées au long cours. D'après une étude récente menée au sein de la cohorte ANRS CO4-FHDH, le risque d'échec virologique a été estimé à 19% à 5 ans chez les PVVIH traitées efficacement entre 2006 et 2017 [218].

Dans cette étude, j'ai choisi de considérer ces trois évènements comme compétitifs de l'évènement d'intérêt « restauration du ratio CD4/CD8 ».

- Le fait d'être perdu de vue était défini par un intervalle de plus de 18 mois entre la date du dernier suivi et la dernière date de mise à jour de la base.
- L'échec virologique était défini par deux mesures plasmatiques consécutives de CV > 500 copies/mL, après l'obtention du contrôle virologique.

2.3.3. Choix de la méthode statistique

L'un des objectifs principaux de l'étude étant d'estimer l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 ≥ 1 chez les PVVIH sous tARV, celle-ci a été calculée par la fonction d'incidence cumulée (CIF) à partir de la méthode de Kalbfleisch et Prentice, permettant de tenir compte des évènements compétitifs. Les facteurs associés à la restauration

du ratio CD4/CD8 ont été identifiés grâce aux « *subdistribution hazard ratios* » produits par le modèle de Fine et Gray en analyses uni puis multivariées.

2.3.4. Temps origine et censure

Le temps origine (baseline) était la date d'obtention du contrôle virologique défini par la première charge virale VIH-1 plasmatique ≤ 500 copies/mL dans les 9 mois suivant l'introduction du tARV. Lorsque les PVVIH incluses ne présentaient ni l'évènement d'intérêt, ni les évènements compétitifs, leur suivi était censuré au 31/12/2012, date de mise à jour de la base, ou à 8 ans de suivi, période après laquelle le nombre de patients à risque devenait insuffisant pour réaliser une estimation.

2.3.5. Variables incluses dans le modèle

Les variables suivantes ont été testées en analyse univariée pour évaluer leur impact sur la restauration du ratio CD4/CD8 :

Une variable composite a été créée, combinant les variables sexe, groupe à risque de transmission et origine géographique (basée sur le pays de naissance). Cette variable comprend 6 catégories et permet de distinguer l'association potentielle de chacune des catégories sur la restauration du ratio CD4/CD8 : 1) HSH quelle que soit l'origine géographique ; 2) UDIV quelle que soit l'origine géographique ; 3) femmes non UDIV d'origine Sub-Saharienne ; 4) femmes non UDIV d'autres origines ; 5) hommes non HSH d'origine Sub-Saharienne ; 6) hommes non HSH d'autres origines.

De la même façon, une variable décrivant le « stade immuno-clinique à l'introduction du tARV » a été créée en combinant le taux de CD4 pré-thérapeutique et le statut clinique à l'introduction du tARV, pour obtenir une variable unique de 6 catégories :

- 1) Initiation d'un tARV en **primo-infection** quel que soit le taux de CD4 pré-thérapeutique ;
- 2) Initiation d'un tARV **hors primo-infection et sans évènement SIDA**, chez des sujets ayant un taux de **CD4 pré-thérapeutique $\geq 500/\text{mm}^3$** ;
- 3) Initiation d'un tARV **hors primo-infection et sans évènement SIDA**, chez des sujets ayant un taux de **CD4 pré-thérapeutique entre $350-499/\text{mm}^3$** ;
- 4) Initiation d'un tARV **hors primo-infection et sans évènement SIDA**, chez des sujets ayant un taux de **CD4 pré-thérapeutique entre $200-349/\text{mm}^3$** ;
- 5) Initiation d'un tARV **hors primo-infection et sans évènement SIDA**, chez des sujets ayant un taux de **CD4 pré-thérapeutique $< 200/\text{mm}^3$** ;
- 6) Initiation d'un tARV au **stade SIDA**, quel que soit le taux de CD4 pré-thérapeutique.

Les autres variables analysées étaient : l'âge à l'introduction du tARV, les taux de CD8 pré-thérapeutiques (< 750 ; 750-999 ; 1000-1499 ; $\geq 1500/\text{mm}^3$), la CV pré-thérapeutique ($\leq 30\ 000$; 30 000-100 000 ; $> 100\ 000$ copies/mL), la période d'introduction du tARV (2000-2002 ; 2003-2005 ; 2006-2008 ; 2009-2010), le type de tARV initié (trithérapie contenant un IP, un INNTI, un INSTI ou trois INTI), le délai d'obtention du contrôle virologique et le statut sérologique à l'introduction du tARV pour le VHB (Ag HBs positif ou négatif) et pour le VHC (anticorps anti-VHC positifs ou négatifs).

Les facteurs indépendamment associés à la restauration du ratio CD4/CD8 ont été identifiés en analyse multivariée par le modèle de Fine et Gray en incluant les variables qui avaient un $p < 0.20$ en analyse univariée.

2.3.6. Conséquences du choix du modèle compétitif sur les résultats

Comme expliqué précédemment, le choix du modèle à risques compétitifs peut influencer les résultats, en particulier l'estimation de l'incidence cumulée d'un évènement. Dans cette étude, l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 ≥ 1 parmi les 10 012 PVVIH traitées efficacement entre 2000 et 2010, était de 23% à 5 ans en prenant en compte les évènements compétitifs « échec virologique », « perdu de vue » et « décès » selon la méthode de Kalbfleisch et Prentice. En analyse de survie où le suivi serait censuré à droite lors de la survenue d'évènement compétitif, l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 aurait été de 49% à 5 ans. Dans ce dernier cas, l'incidence cumulée de la restauration du ratio est surestimée par la censure du suivi d'individus non à risque de présenter l'évènement d'intérêt, puisqu'en échec virologique, perdus de vue, ou décédés.

2.4. Résumé de l'article

L'intérêt clinique du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées est de plus en plus reconnu. En effet, la persistance d'un ratio CD4/CD8 bas sous tARV efficace a été associée à un niveau plus élevé d'activation immunitaire et à un risque plus élevé de morbidité non classant SIDA. A ce jour, les mécanismes de restauration du ratio CD4/CD8 demeurent non parfaitement élucidés.

Cette étude avait pour objectif d'estimer la probabilité de restaurer le ratio CD4/CD8 (≥ 1) sous tARV efficace au long cours et d'identifier les facteurs associés à cette restauration.

Les PVVIH suivies dans la cohorte ANRS CO4-FHDH ont été incluses si le contrôle virologique (ARN plasmatique < 500 copies/mL) avait été obtenu dans les 9 mois suivant le tARV initié entre 2000 et 2010. L'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 après le contrôle virologique, et les facteurs associés à cette restauration ont été estimés à l'aide du modèle de Fine et Gray, permettant de prendre en compte l'« échec virologique », la perte de vue et le « décès », comme des événements compétitifs de la restauration du ratio CD4/CD8.

Parmi les 10 012 PVVIH incluses, la probabilité de restaurer le ratio CD4/CD8 (≥ 1) était de 30% (IC_{95%} = 29-31) à 8 ans. Ce taux variait de 17% (IC_{95%} = 15-19) chez les PVVIH initiant un tARV au stade SIDA, à 45% (IC_{95%} = 41-50) chez celles initiant un tARV avec des CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ et atteignait 50% (IC_{95%} = 39-65) chez celles traitées au stade de primo-infection, c'est-à-dire dans le mois suivant le diagnostic de primo-infection.

L'analyse multivariée a permis d'identifier 3 principaux facteurs associés à la restauration du ratio CD4/CD8 :

1/ L'initiation d'un tARV en primo-infection ($sHR=1.67$, IC_{95%} = 1.13-2.47), ou hors primo-infection avec des LT CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ ($sHR=2.26$, IC_{95%} = 1.92-2.66), comparativement aux PVVIH ayant initié un tARV avec des CD4 entre 200 et 349/ mm^3 .

2/ L'initiation d'un tARV à une période récente ($sHR=2.38$, IC_{95%} = 2.01-2.83) pour la période 2009-2010, comparé à la période 2000-2002).

3/ L'initiation d'un tARV avec un taux de CD8 élevé ($sHR=0.19$, IC_{95%} = 0.16-0.22, pour un taux de CD8 $\geq 1500/\text{mm}^3$ versus $< 750/\text{mm}^3$).

A 8 ans de tARV, seul un tiers des PVVIH avaient restauré le ratio CD4/CD8 ≥ 1 sous tARV efficace. Un tARV initié précocement et aux périodes récentes, offraient les meilleures chances de restaurer le ratio CD4/CD8.

2.5. Article

Ce premier travail doctoral a fait l'objet d'un article publié dans la revue « AIDS » en 2017 :
CD4/CD8 ratio restoration in long-term treated HIV-1 infected individuals.

Caby F; writing committee of the CD4+/CD8+ Ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2017 Jul 31;31(12):1685-1695. doi: 10.1097/QAD.0000000000001533.

Writing committee of the CD4+/CD8+ Ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV (ANRS-CO4 FHDH):

F.Caby, M Mary-Krause, X Duval, M Guiguet, F Boue, S Gallien, P Genet, G Gras, O Launay, G Le Loup, JD Lelievre, J Moreau, P Tattevin, E Teicher, D Zucman, L Weiss, S Grabar, Dominique Costagliola.

CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals

Fabienne Caby^{a,b}, writing committee of the CD4⁺/CD8⁺ Ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4)*

Objectives: A persistently low CD4⁺/CD8⁺ ratio despite virological control reflects a higher risk of morbidity in HIV-infected individuals. The objective of the study was to assess the probability and determinants of ratio restoration (≥ 1) during long-term combined antiretroviral therapy (cART).

Design: Study cohort based on the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4).

Methods: Antiretroviral-naïve HIV-1-infected individuals were included if they achieved virological control (plasma HIV RNA ≤ 500 copies/ml) within 9 months following cART, started between 2000 and 2010. Cumulative incidence of ratio restoration after virological control and predictive factors of such a favorable outcome were studied taking into account 'virological failure', 'loss to follow-up', and 'death' as competing risks for ratio restoration.

Results: Among the 10012 individuals included, the probability of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration was 30% (95% confidence interval, 29–31) at 8 years, ranging from 17% (15 to 19) among individuals with AIDS, to 45% (41 to 50) in people with CD4⁺ at least 500 cells/ μ l at cART introduction. The main factors associated with ratio restoration were cART started during primary HIV infection whatever the CD4⁺ cell count, or starting at CD4⁺ at least 500 cells/ μ l while not in primary HIV infection [subdistribution hazard ratio = 1.67 (95% confidence interval, 1.13–2.47) and 2.26 (1.92–2.66) respectively, compared with starting cART at 200–349 CD4⁺ cells/ μ l], and starting cART in recent years [subdistribution hazard ratio = 2.38 (2.01–2.83) in 2009–2010, compared with 2000–2002]. Higher baseline CD8⁺ cell count was negatively associated with ratio restoration.

Conclusion: At 8 years, only one-third of individuals achieved CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration with sustained virological control. Treatment at the earliest stage, and starting cART in recent years appeared to be key determinants.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2017, **31**:1685–1695

Keywords: CD4⁺/CD8⁺ ratio, cohort, competing risk, HIV, immune restoration, virological control

^aINSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Sorbonne Universités, Pierre-and-Marie-Curie University, and ^bService des Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Correspondence to Fabienne Caby, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Sorbonne Universités, Pierre-and-Marie-Curie University, 75013, Paris, France.

Tel: +33 0 1 42 16 01 71; fax: +33 0 1 42 16 01 26; e-mail: fabienne.caby@aphp.fr

* Members of the writing committee equally contributed to this article.

Introduction

The clinical relevance of the CD4⁺/CD8⁺ ratio in HIV-infected individuals is increasingly recognized. This ratio is considered as a surrogate marker of systemic immune activation and residual inflammation and, when persistently low, it reflects a clinical profile at higher risk of morbidity [1–3]. It has been reported double risk of non-AIDS morbidity in individuals remaining with a CD4⁺/CD8⁺ ratio below 0.3 despite efficient combined antiretroviral therapy (cART), compared with those whose ratio was upper than 0.45 [4]. Another cohort study recently showed a negative incremental association between the CD4⁺/CD8⁺ ratio and the risk of non-AIDS morbidity [5]. More specifically, an inverse association between the CD4⁺/CD8⁺ ratio and the risk of coronary artery disease in people with sustained virological control has been described [6]. Similarly, a low CD4⁺/CD8⁺ ratio has been associated with increased non-AIDS defining cancer incidence in two other cohort studies [7,8]. Very recently, the authors of the START study, which showed a 57% reduction in the risk of AIDS and non-AIDS morbidity with immediate cART (CD4⁺ > 500 cells/μl) versus deferred cART (CD4⁺ < 350 cells/μl), revealed that a low CD4⁺/CD8⁺ ratio was a stronger predictor of such a risk than was the CD4⁺ cell count after adjusting for viral load [9]. Thus, the CD4⁺/CD8⁺ ratio, a routinely determined parameter, may help to identify patients with persistent immune activation and a higher risk of non-AIDS morbidity.

Despite long-term cART, up to 80% of individuals have a persistently inverted ratio (<1) [4,7,10–14]. However, methods used in the studies that evaluated CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration were not optimal. First, most of them were based on cross-sectional design. Second, although virological failure impacts immune recovery, none of the few longitudinal studies included ‘virological failure’ as a competing event for CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration. Furthermore, only few studies evaluated factors associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration whose mechanisms remain unclear [4,10]. Therefore, we aimed to determine the proportion of individuals whose CD4⁺/CD8⁺ ratio recovered (≥1) on long-term cART, using a longitudinal competing risk approach, and we sought to identify factors associated with this favorable outcome.

Methods

Study design and population

Created in 1989, the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4) is an ongoing, nationwide, open, prospective cohort of HIV-infected adults managed in 70 general or university hospitals [15]. Individuals are eligible for inclusion in the FHDH if they are infected by

HIV-1 or HIV-2 and give their written informed consent. In this study, we included HIV-1-infected individuals who were at least 15 years old, who started cART between 1 January 2000 and 31 December 2010, and who were followed up on cART for at least 2 years. At least one plasma HIV-1 RNA value obtained within 6 months prior to cART introduction was required, and only individuals with values at 500 copies/ml or below within 9 months following cART introduction were eligible. CD4⁺ and CD8⁺ T-cell counts had to be obtained at least once within 6 months prior to cART introduction and twice after cART introduction, with a minimum of 1 month and a maximum of 12 months between the two latter assessments. To avoid a selection bias, centers were only selected if the CD8⁺ cell count was also reported for at least 70% of blood samples used to measure the CD4⁺ cell count.

Statistical analyses

Ratio restoration was defined as the second occurrence of two consecutive CD4⁺/CD8⁺ ratios at least 1. This threshold was chosen because a CD4⁺/CD8⁺ ratio below 1 has been associated to higher mortality in the general elderly population and also to higher levels of immune activation and lower naive CD8⁺ T-cell counts in individuals treated for HIV infection [1,13,16].

We used a competing-risk approach to assess the cumulative incidence of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration starting from the date of virological control (first plasma HIV-1 RNA value at 500 copies/ml or below). We chose to consider the following events: ‘virological failure’, ‘loss to follow-up’ and ‘death’ as competing risks for CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration, rather than censoring the individuals concerned. Virological failure was defined as two consecutive plasma HIV-1 RNA values upper than 500 copies/ml, considering the date of the second occurrence. Individuals were considered ‘lost to follow-up’ when an interval of more than 18 months was observed between the last follow-up visit and the last database update. People who experienced neither CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration nor the competing events were censored at the end of follow-up (31 December 2012), or after 8 years, whichever occurred first.

Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR), and categorical variables as counts and percentages. Univariable and multivariable competing-risk regression models, yielding subdistribution hazard ratios (sHR), were used to identify factors associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration [17]. Variables included in the analyses comprised age, sex, geographical origin, AIDS at cART introduction, primary HIV infection (PHI) at cART introduction, the pre-cART CD4⁺ and CD8⁺ cell counts, the pre-cART plasma HIV-1 RNA load, the calendar period of cART introduction, the type of first cART, the time to virological control and hepatitis C virus (HCV) and

hepatitis B virus (HBV) serostatus. Univariable analysis was used to determine whether continuous variables were better modeled as continuous or categorical variables, based on Akaike's information criterion (AIC): the lower the AIC value, the better the fit. According to the empiric rule, the data fit was considered improved if the AIC value was reduced by more than four points.

A categorical variable was created to combine sex, HIV transmission group, and geographical origin (sex, risk, and origin). Sex, risk, and origin consisted of six categories: MSM, intravenous drug users, sub-Saharan women, sub-Saharan men, non-sub-Saharan women, and non-sub-Saharan men. To define immune-clinical status at cART introduction, we created another six category variable: PHI at cART introduction (1 month or less between PHI diagnosis and start of treatment), AIDS at cART introduction, no AIDS, or PHI at cART introduction, and either CD4⁺ cell counts at least 500, or 350–499, or 200–349, or less than 200 cells/ μ l. To identify independent factors associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration, we used multivariable competing-risk regression analysis that included all variables with univariable *P* values less than 0.20.

Sensitivity analysis was used to identify factors associated with restoration of both the ratio and the CD4⁺ cell count, using the same modeling approach. Restoration of the CD4⁺/CD8⁺ ratio and the CD4⁺ cell count was defined by the occurrence of two consecutive CD4⁺/CD8⁺ ratios at least 1 and CD4⁺ cell counts at least 500 cells/ μ l.

SAS statistical software version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA) was used for all analyses.

Results

Flow chart and study population

Among the 36 642 HIV-1-infected individuals who were enrolled in the FHDH database and started cART between 1 January 2000 and 31 December 2010, 22 998 of them had at least two years of follow-up on cART, and 10 361 individuals fulfilled all the inclusion criteria. Of these, 10 012 individuals had a CD4⁺/CD8⁺ ratio below 1 at time of virological control and were included in the main analysis (Fig. 1).

The study population comprised 6444 men (64%) and 2286 individuals of sub-Saharan origin (23%). At cART introduction, the median plasma HIV-1 RNA load (IQR) was 4.7 (4.0–5.2) log₁₀ copies/ml, the CD4⁺ cell nadir was 237 (133–330)/ μ l, and the CD8⁺ cell count was 826 (562–1179)/ μ l. The median CD4⁺/CD8⁺ ratio was 0.26 (0.15–0.40) overall, and was below 0.3 in 5925 individuals (59%; Table 1). Follow-up lasted 48

(30–76) months, during which each individual had a median of 16 (11–25) CD4⁺/CD8⁺ ratio assessments, with a median of 3.2 (2.8–3.9) months between two consecutive measurements. Treatment took a median of 2.3 (1.2–3.7) months to achieve virological control (\leq 500 copies/ml).

Cumulative incidence of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration; influence of baseline immune-clinical status and calendar period of cART introduction

Out of the 10 012 individuals included in the study, 2309 (23%) individuals had a restored CD4⁺/CD8⁺ ratio at the end of follow-up. Among them, 1541 (67%) had a CD4⁺ cell count at 500 cells/ μ l or upper at ratio restoration, 1968 (85%) had a CD8⁺ cell count below 750 cells/ μ l and 1200 (52%) achieved both. Furthermore, 1548 individuals had experienced virological failure, 846 had been lost to follow-up and 88 had died.

Using cumulative incidence function estimates, the probability of 'virological failure', 'loss to follow-up', and 'death' at 8 years was 19% [95% confidence interval (CI), 18–20], 13% (95% CI, 12–14), and 1% (95% CI, 1–2), respectively. The probability of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration with sustained virological control was 23% (95% CI, 23–24) 5 years after virological control, and 30% (95% CI, 29–31) 8 years after.

As shown in Fig. 2 (panel a), the probability of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration 5 years after virological control was 46% (95% CI, 37–59) among individuals treated as PHI, 37% (95% CI, 34–41) in people with CD4⁺ at least 500 cells/ μ l at cART introduction, and 12% (95% CI, 11–14) among individuals with AIDS. Similarly, the probability of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration ranged from 32% (95% CI, 29 to 35) by 3 years when the treatment started in 2009 or later, to 12% (95% CI, 11 to 13) when it started in 2002 or earlier (Fig. 2 panel b). Cumulative incidence could not be estimated after 3 years of treatment for the most recent calendar period of cART introduction (2009–2010).

Factors associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration

In the multivariable model, main factors independently associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration were cART introduction during PHI or with a CD4⁺ cell count at 500 cells/ μ l or more (sHR = 1.67 and 2.26 respectively, compared with cART introduction at 200–349 CD4⁺ cells/ μ l), and cART introduction in recent years (sHR = 2.38 in 2009–2010 compared with 2000–2002; Table 2). A first-line regimen comprising an integrase inhibitor [Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI)] or a nonnucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) were also moderately associated with a better restoration of the CD4⁺/CD8⁺ ratio, compared with a ritonavir-boosted protease inhibitor-containing

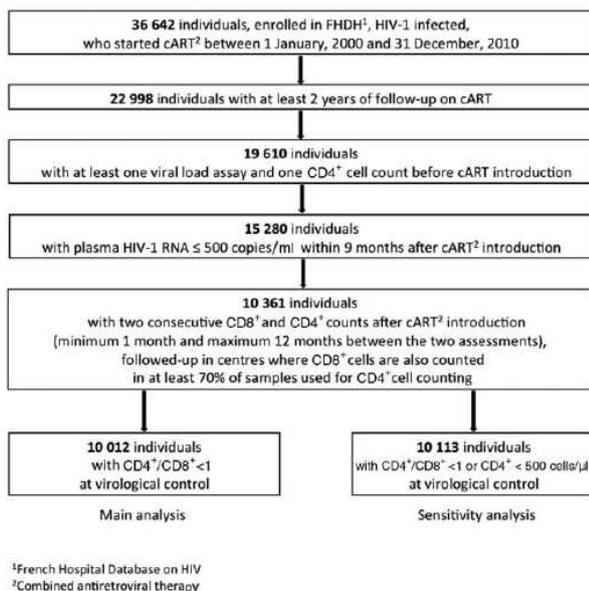


Fig. 1. Flowchart. cART, combined antiretroviral therapy; FHDH, French Hospital Database on HIV.

tritherapy. By contrast, individuals less likely to achieve $CD4^+/CD8^+$ ratio restoration were those with high precART $CD8^+$ cell count. Indeed, the sHR was 0.50 in individuals with precART $CD8^+$ of 750–999 cells/ μ l, and dropped to 0.19 in individuals with precART $CD8^+$ of 1500 cells/ μ l or upper (reference, precART $CD8^+ < 750$ cells/ μ l). Other factors negatively associated with $CD4^+/CD8^+$ ratio restoration were a longer time to virological control and HBV coinfection.

Sensitivity analyses

Sensitivity analysis was performed to evaluate the probability of $CD4^+/CD8^+$ ratio restoration (≥ 1) and $CD4^+$ cell count recovery (≥ 500 cells/ μ l). The 10 113 individuals with a $CD4^+/CD8^+$ ratio below 1 or a $CD4^+$ cell count below 500 cells/ μ l at time of virological control were similar to the main study population (data not shown). The probability of ratio and $CD4^+$ restoration was 19% (95% CI, 18–20) 5 years after virological control and 25% (95% CI, 24–27) 8 years after.

In multivariable analysis, the factors associated with restoration of both the $CD4^+/CD8^+$ ratio and the $CD4^+$ cell count were the same as those found in the main analysis (Supplementary Table, <http://links.lww.com/QAD/B102>).

Discussion

In this large cohort study that included individuals achieving virological control after cART introduction, $CD4^+/CD8^+$ ratio restoration (≥ 1) with sustained

Table 1. Characteristics of the study population at combined antiretroviral therapy introduction ($n = 10012$).

Characteristics	
Age (years)	39 (32–46)
Sex, origin, and HIV transmission group	
MSM	2968 (30)
Intravenous drug users	561 (5)
Sub-Saharan women	1463 (15)
Sub-Saharan men	823 (8)
Non sub-Saharan women	1984 (20)
Non sub-Saharan men	2213 (22)
HBs antigen	
Negative	9398 (94)
Positive	614 (6)
Anti-HCV IgG	
Negative	9063 (91)
Positive	949 (9)
Immune-clinical status	
AIDS	1638 (16)
$CD4^+$ cell count < 200 cells/ μ l	2698 (27)
$200 \leq CD4^+ < 350$ cells/ μ l	3670 (37)
$350 \leq CD4^+ < 500$ cells/ μ l	1332 (13)
≥ 500 cells/ μ l	577 (6)
Primary HIV infection	97 (1)
Pre-cART ^a $CD8^+$ cell count (cells/ μ l)	
< 750	4298 (43)
[750–1000]	2118 (21)
[1000–1500]	2274 (23)
≥ 1500	1322 (13)
Pre-cART ^a $CD4^+/CD8^+$ ratio	0.26 (0.15–0.40)
< 0.3	5925 (59)
[0.3–0.5]	2607 (26)
[0.5–0.7]	1058 (11)
[0.7–1.0]	422 (4)
Pre-cART ^a plasma HIV-1 RNA (copies/ml)	
≤ 30000	3910 (39)
[30 000–100 000]	2392 (24)
$> 100 000$	3710 (37)
Calendar period of cART ^a introduction	
2000–2002	2352 (24)
2003–2005	3386 (34)
2006–2008	3148 (31)
2009–2010	1126 (11)
First cART ^a	
2 NRTI ^b + PI ^c	4652 (46)
2 NRTI ^b + NNRTI ^d	2905 (29)
2 NRTI ^b + INSTI ^e	79 (1)
3 NRTI ^b	962 (10)
Other	1414 (14)
Time to virological control ^f (months)	2.3 (1.2–3.7)

Results expressed as median (Q1–Q3) or n (%). cART, combined antiretroviral therapy; INSTI, integrase inhibitors; nonnucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

^aCombined antiretroviral therapy.

^bNucleos(t)idic retrotranscriptase inhibitor.

^cRitonavir-boosted protease inhibitor.

^dNon-nucleos(t)idic retrotranscriptase inhibitor.

^eIntegrase strand transfer inhibitor.

^fTime to virological control is defined as the time from cART introduction to the first plasma HIV-1 RNA 500 copies/ml or less.

virological control was observed in only 30% of individuals after 8 years, whereas both the ratio and the $CD4^+$ cell count (≥ 500 cells/ μ l) were restored in 25% of individuals. We identified three main factors independently and positively associated with $CD4^+/CD8^+$ ratio restoration, namely cART introduction

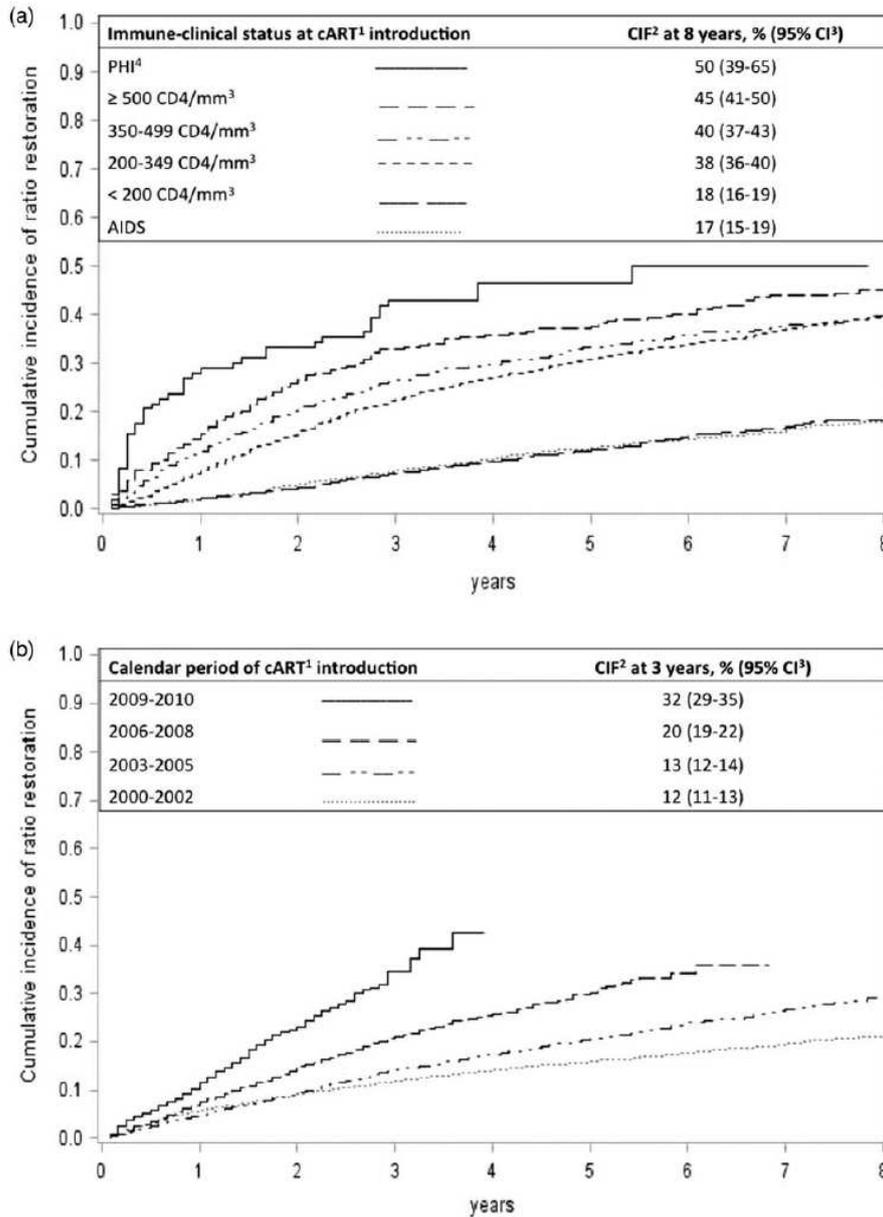


Fig. 2. Cumulative incidence of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration according to immune-clinical status at cART¹ introduction (Panel a) and calendar period of cART introduction (Panel b). cART, combined antiretroviral therapy; CIF, cumulative incidence function; CI, confidence interval; PHI, primary HIV infection.

during PHI or at a high CD4⁺ cell count (≥500 cells/μl), cART introduction in recent years, and a low precART CD8⁺ cell count.

Compared with previous cohort studies that reported 29–47% of individuals with a restored CD4⁺/CD8⁺ ratio at 5 years, we observed a lower probability of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration – 23% – at 5 years [4,11]. The use of a competing risk approach may explain this difference. Indeed, our study is the first to include ‘virological control’, ‘loss to follow-up’, and ‘death’ as competing risks for CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration. This approach

provides a more realistic estimate of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration cumulative incidence, as virological failure impacts immune recovery and represents an inherent risk in the long-term follow-up of HIV-infected individuals. In a classical Kaplan–Meier analysis, competing events are censored, and the probability of the event of interest is overestimated. In our study, the probability of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration would have been 49% at 5 years with a classical Kaplan–Meier analysis.

At 5 years, the probability of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration was 46% when treated as PHI, 37% in people

Table 2. Factors associated with the restoration of two CD4⁺/CD8⁺ at least one: univariable and multivariable competing risk regression analyses.

Characteristics	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	sHR (95% CI) ^c	P	sHR (95% CI) ^c	P
Age (per 10-year increment)	0.96 (0.93–1.00)	0.0766	1.04 (1.00–1.09)	0.0412
Sex, origin, and HIV transmission group		<0.0001		<0.0001
MSM	1		1	
Intravenous drug users	0.72 (0.59–0.89)		0.97 (0.79–1.20)	
Sub-Saharan women	1.07 (0.94–1.22)		1.23 (1.07–1.41)	
Sub-Saharan men	0.71 (0.59–0.85)		0.90 (0.75–1.09)	
Non sub-Saharan women	1.33 (1.19–1.49)		1.42 (1.27–1.60)	
Non sub-Saharan men	0.83 (0.74–0.94)		1.05 (0.93–1.19)	
HBS antigen		0.0012		0.0106
Negative	1		1	
Positive	0.73 (0.60–0.88)		0.77 (0.63–0.94)	
Anti-HCV IgG		0.4132		
Negative	1		1	
Positive	0.94 (0.82–1.08)			
Immune-clinical status at cART ^d introduction		<0.0001		<0.0001
Primary HIV infection	1.92 (1.37–2.70)		1.67 (1.14–2.47)	
Pre-cART ^d CD4 ⁺ cell count ≥500/μl	1.40 (1.21–1.63)		2.26 (1.92–2.66)	
350 ≤Pre-cART ^d CD4 ⁺ cell count <500/μl	1.12 (1.00–1.26)		1.40 (1.24–1.58)	
200 ≤Pre-cART ^d CD4 ⁺ cell count <350/μl	1		1	
PrecART ^d CD4 ⁺ cell count <200/μl	0.38 (0.34–0.43)		0.29 (0.26–0.33)	
AIDS	0.38 (0.33–0.44)		0.29 (0.25–0.34)	
Pre-cART ^d plasma HIV-1 RNA (copies/ml)		0.0010		<0.0001
≤30 000	1		1	
[30 000–100 000]	0.97 (0.88–1.08)		1.32 (1.18–1.47)	
>100 000	0.84 (0.77–0.93)		1.50 (1.35–1.68)	
Pre-cART ^d CD8 ⁺ cell count (/μl)		<0.0001		<0.0001
<750	1		1	
[750–1000]	0.77 (0.69–0.85)		0.50 (0.45–0.56)	
[1000–1500]	0.50 (0.45–0.57)		0.30 (0.27–0.34)	
≥1500	0.36 (0.31–0.42)		0.19 (0.16–0.22)	
Period of cART ^d introduction		<0.0001		<0.0001
2000–2002	1		1	
2003–2005	1.30 (1.16–1.45)		1.28 (1.13–1.44)	
2006–2008	1.82 (1.62–2.05)		1.62 (1.41–1.85)	
2009–2010	3.03 (2.60–3.52)		2.37 (2.00–2.82)	
First cART ^d		<0.0001		0.0002
2 NRTI ^e + PI/ ^f	1		1	
2 NRTI ^e + NNRTI ^g	1.13 (1.03–1.24)		1.15 (1.04–1.27)	
2 NRTI ^e + INSTI ^h	2.56 (1.83–3.66)		1.37 (0.97–1.92)	
3 NRTI ^e	0.90 (0.78–1.04)		1.00 (0.85–1.17)	
Other	0.74 (0.64–0.84)		0.84 (0.73–0.98)	
Time to virological control ⁱ (per 1-month increment)	0.92 (0.90–0.94)	<0.0001	0.97 (0.94–0.99)	0.0039

The events 'virological failure'^a, 'lost to follow-up'^b and 'death' are considered as competing risks for the ratio restoration. *N* = 10 012 individuals whom 2309 have restored the CD4⁺/CD8⁺ ratio. cART, combined antiretroviral therapy; CI, confidence interval; INSTI, integrase inhibitors; nonnucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; sHR, subdistribution hazard ratio.

^aVirological failure is defined as two consecutive plasma HIV-1 RNA more than 500 copies/ml.

^bLost to follow-up is defined as an interval of more than 18 months between the last follow-up visit and the last database update.

^cSub-distribution hazard ratio (95% confidence interval). Multivariable analysis is adjusted for all variables with *P* < 0.20 in univariable analysis: age, sex, origin, HIV transmission group, HBs antigen, initial immune-clinical status, precART plasma HIV-1 RNA and CD8⁺ count, period of cART introduction, first cART and the time to virological control.

^dCombined antiretroviral therapy.

^eNucleos(t)idic retrotranscriptase inhibitor.

^fRitonavir-boosted protease inhibitor.

^gNon-nucleos(t)idic retrotranscriptase inhibitor.

^hIntegrase strand transfer inhibitor.

ⁱTime to virological control is defined as the time from cART introduction to the first plasma HIV-1 RNA 500 copies/ml or less.

treated later with CD4⁺ at least 500/μl, and it dropped to 12% among individuals with AIDS. The fact that being treated as early as possible after seroconversion results in better CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration has already been described [18–21]. This might be explained by a greater impact on the decrease in CD8⁺ cell count when treated

during PHI than later, when the CD8⁺ cell count does not change much despite efficient cART [20]. Outside of PHI, we further observed a gradient in the likelihood of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration, according to the pre-cART CD4⁺ cell count. Although previous studies showed a benefit when treated above 350 CD4⁺ cells/μl,

we found that being treated above 500 CD4⁺ cells/ μ l was even more beneficial to restore the CD4⁺/CD8⁺ ratio, again highlighting the importance of early treatment of HIV infection [4,20]. It was particularly noteworthy that people with AIDS, as well as those with CD4⁺ cell count more than 200 cells/ μ l at cART introduction, had both the same lowest chance of restoring CD4⁺/CD8⁺ ratio.

We found that treatment introduction in recent years was also strongly associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration, independently of baseline immune-clinical status, confirming findings that we previously reported [10]. The higher potency and better tolerability of newer antiretroviral drugs even within an antiretroviral family, and widespread use of single-tablet regimens, have probably contributed to less frequent virological failure and better immune recovery [22–24]. We could hypothesize that these new drugs might have led to lowering residual HIV viremia, with less systemic immune activation and residual inflammation, and improved immune recovery, independently of baseline immune-clinical status and HIV RNA load. INSTI represent the newest antiretroviral class and have been launched in 2008 in France. Here, as in two recent studies, starting cART with INSTI was associated with a higher chance of further CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration than with a protease inhibitor/ritonavir-based regimen [25,26]. This benefit might be explained by a higher speed of virological control as it is a hallmark of this antiretroviral class [27]. Such explanation is also in line with the favorable effect of a shorter time to virological control that we observed on CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration. This time decreased over years, from 2.7 (IQR 1.6 to 3.9) months in 2000–2002 to 1.6 (0.9 to 3.0) months in 2009–2010. Starting with an NNRTI-based regimen was also associated with a higher likelihood of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration than with a protease inhibitor/ritonavir-based regimen. This result could not be explained by a better virological efficacy nor a higher CD4⁺ cell recovery as a recent meta-analysis found no difference between NNRTI- versus protease inhibitor/r-based initial therapy at week 48 [28]. However, the lower frequency of residual HIV viremia below usual threshold of quantification, which has been observed on NNRTI-based regimens and which may be associated with a better penetration into viral ‘sanctuaries’, might enhance long-term immune restoration [29].

Restoration of CD4⁺/CD8⁺ ratio requires both CD4⁺ cell recovery and normalization of the CD8⁺ count [10]. However, despite effective long-term cART, CD8⁺ normalization is less frequent than CD4⁺ cell recovery [30]. Residual HIV replication, microbial translocation or chronic coinfections such as cytomegalovirus (CMV) or HCV coinfections have been proposed to explain expansion of the CD8⁺ cell compartment despite effective cART [10,12,31–35]. Recent studies showed that CD8⁺ cell count did not lower much after cART

initiation, and that a high pre-cART CD8⁺ cell count was associated with a poorer gain in the CD4⁺ cell count despite efficient cART [20,30,36]. This likely explains the strong and negative association between a high CD8⁺ cell count at baseline and CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration. Of note, this association was observed even with moderately elevated pre-cART CD8⁺ cell count, between 750 and 1000 cells/ μ l.

We found that a higher pre-cART HIV RNA load was associated with a better CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration. Before 2013, French treatment guidelines recommended cART introduction when viral load was above 100 000 copies/ml, leading to a long duration of HIV replication likely contributing to the exhaustion of hematopoietic progenitor cells and undermining immune recovery after cART introduction [37]. Besides, high viral load at cART introduction is associated with a steep initial increase in the CD4⁺ cell count because of release from lymphoid tissues, leading to more impressive CD4⁺ cell recovery [38,39].

Other factors associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration were female sex and HBV coinfection. Although no sex difference in CD4⁺ cell restoration on cART has previously been reported, ours is the second study to identify female sex as an independent factor positively associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration [23]. Women had a higher chance of CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration compared with MSM. This could reflect the CMV seroprevalence, which is known to be higher in MSM and which has been shown to negatively impact CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration [4,10,12,32]. This result also raises the hypothesis that sex-related factors influence residual immune activation or systemic inflammation. HBV coinfection defined by a positive hepatitis B surface (HBS) antigen, was negatively associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration, questioning its potential role in CD8⁺ cell inflation, as described with CMV and HCV coinfections [32,34]. The few other studies that evaluated factors associated with CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration did not include HBV coinfection in their analyses [4,6].

Limitations of this study include the lack of information about viral coinfections such as CMV serologic status that has been shown to negatively impact CD4⁺/CD8⁺ ratio restoration despite effective cART [4,10,12,32].

In keeping with recent international patient management guidelines, our results underline the importance of treatment of HIV infection at the earliest stage with modern antiretroviral drugs, which should help to restore the CD4⁺/CD8⁺ ratio [40]. Although previous studies have demonstrated the clinical prognostic value of the CD4⁺/CD8⁺ ratio in the context of long-term virological control, this marker has yet to be investigated with regard to the different types of non-AIDS

comorbidities. Moreover, the level of CD4⁺ cell recovery at which the prognostic value of the CD4⁺/CD8⁺ ratio provides a meaningful clinical impact needs to be established. Indeed, clinicians need to know how to interpret this routinely available biological marker, to identify who remains at higher risk of which type of morbidity, and thus to be able to develop a more targeted prevention if necessary.

Acknowledgements

The CD4⁺/CD8⁺ Ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4):

F.C. (Sorbonne Universités, Pierre-and-Marie-Curie University, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France; AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France); Murielle Mary-Krause (Sorbonne Universités, Pierre-and-Marie-Curie University, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France); Xavier Duval (AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris 75018, France); Marguerite Guiguet (Sorbonne Universités, Pierre-and-Marie-Curie University, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France); François Boue (AP-HP, Hôpital Antoine Bécclère, Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Clamart 92140, France); Sébastien Gallien (AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service d'Immunologie Clinique, Créteil 94010, France); Philippe Genet (Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil 95107 France); Guillaume Gras (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Tours 37044, France); Odile Launay (AP-HP, Hôpital Cochin, Fédération d'Infectiologie, Paris, France); Guillaume le Loup (AP-HP, Hôpital Tenon, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris 75020, France); Jean-Daniel Lelievre (AP-HP, Hôpital Henri-Mondor, Service d'Immunologie clinique et Maladies Infectieuses, Paris 94000, France); Jacques Moreau (AP-HM, Hôpital Nord, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Marseille 13000, France); Pierre Tattevin (Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Rennes 35033, France); Elina Teicher (AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Villejuif 94800, France), David Zucman (Hôpital Foch, Service d'Immunologie Clinique, Suresnes 92150, France); Laurence Weiss (AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Immunologie Clinique, Paris 75015, France); Sophie Grabar Sorbonne Universités, Pierre-and-Marie-Curie University, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et

de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136); AP-HP, Université de Biostatistique et Epidémiologie, Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu, Paris 75014, France; Université Descartes Paris, France); Dominique Costagliola (Sorbonne Universités, Pierre-and-Marie-Curie University, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS1136), Paris, France).

We thank the Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4:

Scientific committee: S. Abgrall, L. Bernard, E. Billaud, F. Boué, L. Boyer, A. Cabié, F. Caby, A. Canestri, D. Costagliola, L. Cotte, P. De Truchis, X. Duval, C. Duvivier, P. Enel, H. Fischer, J. Gasnault, C. Gaud, S. Grabar, M.A. Khuong, O. Launay, L. Marchand, M. Mary-Krause, S. Matheron, G. Melica-Grégoire, H. Melliez, J.L. Meynard, M. Nacher, J. Pavie, L. Piroth, I. Poizot-Martin, C. Pradier, J. Reynes, E. Rouveix, A. Simon, L. Slama, P. Tattevin, H. Tissot-Dupont.

COREVIH coordinating center: French Ministry of Health (G. Astier, J. Biga, T. Kurth, I. Prade), Technical Hospitalization Information Agency, ATIH (N Jacquemet).

Statistical analysis center: UMRS 1136 INSERM et UPMC (D Costagliola, *Principal investigator*, S. Abgrall, S. Grabar, M. Guiguet, S. Lang, L. Lièvre, M. Mary-Krause, H. Selinger-Leneman), INSERM-Transfert (V. Potard).

COREVIH: Paris area: Corevih Ile de France Centre (Paris-GH Pitié-Salpêtrière: O. Benveniste, A. Simon, G. Breton, C. Lupin, E. Bourzam; Paris-Hôpital Saint-Antoine: PM Girard, L. Fonquernie, N. Valin, B. Lefebvre, M. Sebire; Paris-Hôpital Tenon: G Pialoux, M.G. Lebrette, P. Thibaut, A. Adda, M. Hamidi, J. Cadranel, A. Lavolé, A. Parrot), Corevih Ile de France Est (Bobigny-Hôpital Avicenne: O Bouchaud, N. Vignier, F. Méchaï, S. Makhloufi, P. Honoré; Bondy-Hôpital Jean Verdier; Paris-GH Lariboisière-Fernand Widal: J.F. Bergmann, V. Delcey, A. Lopes, P. Sellier, M. Parrinello Paris-Hôpital Saint-Louis: E Oksenhendler, L. Gerard, J.M. Molina, W. Rozenbaum, B. Denis, N. De Castro, C. Lascoux), Corevih Ile de France Nord (Paris-Hôpital Bichat-Claude Bernard: Y. Yazdanpanah, S. Matheron, S. Lariven, V. Joly, C. Rioux; St Denis-Hôpital Delafontaine: M.A. Khuong-Josses, M. Poupard, B. Taverne), Corevih Ile de France Ouest (Argenteuil-CH Victor Dupouy: L. Sutton, V. Masse, P. Genet, B. Wifaq, J. Gerbe; Boulogne Billancourt-Hôpital Ambroise Paré: E. Rouveix, S. Greffé, C. Dupont, A. Freire Maresca, E. Reimann; Colombes-Hôpital Louis Mourier: M. Bloch, F. Meier, E. Mortier, F. Zeng, B. Montoya; Garches-Hôpital Raymond Poincaré: C. Perronne P. de Truchis, D. Mathez, D. Marigot-Outtandy, H. Berthé; Le Chesnay-Hôpital André Mignot: A. Greder Belan, A.

Therby, C. Godin Collet, S. Marque Juillet, M. Ruquet, S. Roussin-Bretagne, P. Colardelle; Mantes La Jolie-CH François Quesnay: F. Granier, J.J. Laurichesse, V. Perronne; Meulan-CHI de Meulan les Mureaux: T. Akpan, M. Marcou; Nanterre-Hôpital Max Fourestier: V. Daneluzzi, J. Gerbe; Poissy-CHI de Poissy: C. Veysier-Belot, H. Masson; St Germain en Laye-CHI de St-Germain-en-Laye: Y. Welker, P. Brazille; Suresnes-Hôpital Foch: J.E. Kahn, D. Zucman, C. Majerholc, E. Fourn, D. Bornarel), Corevih Ile de France Sud (Clamart-Hôpital Antoine Béclère: F. Boué, S. Abgrall, V. Chambrin, I. Kansau, M. Raho-Moussa; Créteil-Hôpital Henri Mondor: J.D. Lelievre, G. Melica, M. Saidani, C. Chesnel, C. Dumont; Kremlin Bicêtre-Hôpital de Bicêtre: D. Vittecoq, O. Derradji, C. Bolliot, C. Goujard, E. Teicher, J. Gasnault, M. Mole, K. Bourdic; Paris-GH Tarnier-Cochin: D. Salmon, C. Le Jeunne, O. Launay, P. Guet, M.P. Pietri, E. Pannier Metzger, V. Marcou, P. Loulergue, N. Dupin, J.P. Morini, J. Deleuze, P. Gerhardt, J. Chanal; Paris-Hôpital Européen Georges Pompidou: L. Weiss, J. Pavie, M. Lucas, C. Jung, M. Ptak; Paris-Hôpital Hôtel Dieu: J.P. Viard, J. Ghosn, P. Gazalet, A. Cros, A. Maignan; Paris-Hôpital Necker adultes: C. Duvivier, O. Lortholary, C. Rouzaud, F. Touam, K. Benhadj; Paris-CMIP Pasteur: P.H. Consigny, P. Bossi, A. Gergely, G. Cessot, F. Durand).

Outside Paris area: Corevih Alsace (C.H. de Mulhouse: G. Beck-Wirth, C. Michel, M. Benomar; CHRU de Strasbourg: D. Rey, M. Partisani, C. Cheneau, M.L. Batard, P. Fischer), Corevih de l'Arc Alpin (CHU de Grenoble: P. Leclercq, M. Blanc, P. Morand, O. Epaulard, A. Signori-Schmuck), Corevih Auvergne-Loire (CHU de Clermont-Ferrand: H. Laurichesse, C. Jacomet, M. Vidal, D. Coban, S. Casanova; CHRU de Saint-Etienne: A. Fresard, C. Guglielminotti, E. Botelho-Nevers, A. Brunon-Gagneux, V. Ronat); Corevih Basse-Normandie (CHRU de Caen: R. Verdon, S. Dargère, E. Haustraete, P. Féret, P. Goubin), Corevih Bourgogne (CHRU de Dijon: P. Chavanet, A. Fillion, L. Piroth, D. Croisier, S. Gohier), Corevih Bretagne (CHU de Rennes: C. Arvieux, F. Souala, J.M. Chaplain, M. Ratajczak, J. Rohan), Corevih Centre Poitou-Charentes (CHRU de Tours), Corevih Franche-Comté (CH de Belfort: J.P. Faller, O. Ruyer, V. Gendrin, L. Toko; CHRU de Besançon: C. Chirouze, L. Hustache-Mathieu, J.F. Faucher, A. Proust, N. Magy-Bertrand, H. Gil, N. Méaux-Ruault); Corevih Haute-Normandie (CHRU de Rouen), Corevih Languedoc-Roussillon (CHU de Montpellier; CHU de Nîmes: A. Sotto, I. Rouanet, J.M. Mauboussin, R. Doncesco, G. Jacques), Corevih Lorraine Champagne Ardennes (Nancy-Hôpital de Brabois: T. May, C. Rabaud, M. Andre, M. Delestan, M.P. Bouillon; CHRU de Reims: F. Bani-Sadr, C. Rouger, J.L. Berger, Y. Nguyen), Corevih de Midi-Pyrénées Limousin (Toulouse CHU Purpan: B. Marchou, P. Delobel, G. Martin Blondel, L. Cuzin, N. Biezunski, L. Alric, D. Bonnet, M. Guivarch, A. Palacin,

V. Payssan), Corevih Nord-Pas de Calais (C.H. de Tourcoing: H. Melliez, F. Ajana, A. Meybeck, N. Viget), Corevih PACA Est (Nice Hôpital Archet 1: C. Pradier, P. Pugliese, P.M. Roger, E. Rosenthal, J. Durant, E. Cua, A. Naqvi, I. Perbost, K. Risso; C.H. Antibes-Juan les Pins: D. Quinsat; CHI de Fréjus/St Raphaël: P. Del Giudice; C.H. de Grasse: P.Y. Dides), Corevih PACA Ouest (Marseille-Hôpital de la Conception: P. Enel, R. Sambuc, M.S. Antolini-Bouvenot, P. Druart, L. Meddeb, I. Ravaux, A. Menard, C. Tomei, C. Dhiver, H. Tissot-Dupont; Marseille-Hôpital Nord: J. Moreau, S. Mokhtari, M.J. Soavi, V. Thomas; Marseille-Hôpital Sainte-Marguerite: I. Poizot-Martin, S. Bregigeon, O. Faucher, V. Obry-Roguet, A.S. Ritleng, N. Petit; Marseille-Centre pénitentiaire des Baumettes: C. Bartoli, J.M. Ruiz, D. Blanc; C.H. d'Aix-En-Provence: T. Allegre, M. Sordage, J.M. Riou, C. Faudon; C.H. d'Avignon: B. Slama, H. Zerazhi, O. Boulat, S. Chebrek, M. Beyrne; C.H. de Digne Les Bains: P. Granet Brunello; C.H. de Gap: L. Pellissier, D. Bonnabel; C.H. de Martigues: R. Cohen Valensi, B. Mouchet, G. Mboungou; CHI de Toulon: A. Lafeuillade, E. Hope-Rapp, G. Hittinger, G. Philip, V. Lambry), Corevih Pays de la Loire (CHU de Nantes: F. Raffi, C. Allavena, E. Billaud, N. Hall, V. Reliquet), Corevih de la Vallée du Rhône (Lyon-Hôpital de la Croix-Rousse: C. Chidiac, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, P. Miaillhes; Lyon-Hôpital Edouard Herriot: A. Boibieux, J.M. Livrozet, D. Makhouloufi, F. Brunel, P. Chiarello).

Overseas: Corevih Guadeloupe (CHU de Pointe-à-Pitre: B. Hoen, I. Lamaury, I. Fabre, K. Samar, E. Duvalon; C.H. Saint-Martin: C. Clavel, S. Stegmann, V. Walter), Corevih Guyane (C.H. de Cayenne: M. Nacher, L. Adriouch, F. Huber, V. Vantickle, P. Couppié), Corevih Martinique (CHU de Fort-de-France: A. Cabié, S. Abel, S. Pierre-François), Corevih de La Réunion (St Denis-CHU Félix Guyon: C. Gaud, C. Ricaud, R. Rodet, G. Wartel, C. Sautron; St Pierre-GH Sud Réunion: P. Poubeau, G. Borgherini, G. Camuset).

FHDH (ANRS CO4) is supported by Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) and the French Ministry of Health. The sponsors of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

FHDH (ANRS CO4) is supported by Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) and the French Ministry of Health.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- De Biasi S, Bianchini E, Nasi M, Digaetano M, Gibellini L, Carnevale G, et al. Th1 and Th17 proinflammatory profile characterizes invariant natural killer T cells in virologically suppressed HIV+ patients with low CD4+/CD8+ ratio. *AIDS* 2016; **30**:2599–2610.
- Buggert M, Frederiksen J, Noyan K, Svard J, Barqasho B, Sonnerborg A, et al. Multiparametric bioinformatics distinguish the CD4/CD8 ratio as a suitable laboratory predictor of combined T cell pathogenesis in HIV infection. *J Immunol* 2014; **192**:2099–2108.
- Zheng L, Taiwo B, Gandhi RT, Hunt PW, Collier AC, Flexner C, et al. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **67**:153–160.
- Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2015; **2**:e98–e106.
- McGettrick P, Tinago W, Lacey A, Macken A, Ni Fhlaitheartaigh A, Tennant S, et al. Incremental association between CD4:CD8 ratio and incidence of non-AIDS events. *23th Conference on Retro viruses and Opportunistic Infections*. Boston, Massachusetts; 22–25, February 2016.
- Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS* 2016; **30**:899–908.
- Hema MN, Ferry T, Dupon M, Cuzin L, Verdon R, Thiebaut R, et al. Low CD4/CD8 ratio is associated with non AIDS-defining cancers in patients on antiretroviral therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) prospective cohort study. *PLoS One* 2016; **11**:e0161594.
- Sigel K, Crothers K, Gordon K, Brown ST, Rimland D, Rodriguez-Barradas M, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV* 2016:30215–30216.
- Babiker A, Grund B, Sharma S, Phillips A, Arribas J, Badal-Faesen S, et al. The role of plasma HIV RNA and T cell subset counts/percentage and ratio in explaining the benefit of immediate antiretroviral therapy initiation in HIV+ individuals with high CD4+ counts. *21st International AIDS Conference*. Durban, South Africa; 18–22, July 2016.
- Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, Guiguet M, Boutolleau D, Agher R, et al. Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression. *Clin Infect Dis* 2016; **62**:1297–1303.
- May M, Trickey A, Costagliola D, Reiss P, Moreno S, Gill MJ, et al. Association of CD4:CD8 with cause-specific mortality in patients on long term ART. *22th Conference on Retro viruses and Opportunistic Infections*. Seattle, WA; 23–26 February 2015.
- Barrett L, Stapleton SN, Fudge NJ, Grant MD. Immune resilience in HIV-infected individuals seronegative for cytomegalovirus. *AIDS* 2014; **28**:2045–2049.
- Tinago W, Coghlan E, Macken A, McAndrews J, Doak B, Prior-Fuller C, et al. Clinical, immunological and treatment-related factors associated with normalised CD4+/CD8+ T-cell ratio: effect of naive and memory T-cell subsets. *PLoS One* 2014; **9**:e97011.
- Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sanchez-Marcos C, Avila M, Sainz T, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med* 2014; **15**:40–49.
- Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; **43**:1425–1436.
- Wikby A, Mansson IA, Johansson B, Strindhall J, Nilsson SE. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20–100 years of age. *Biogerontology* 2008; **9**:299–308.
- Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012; **41**:861–870.
- Hoenigl M, Chaillon A, Little SJ. CD4/CD8 cell ratio in acute HIV infection and the impact of early antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2016; **63**:425–426.
- Thornhill J, Inshaw J, Kaleebu P, Cooper D, Ramjee G, Schechter M, et al. Brief report: enhanced normalization of CD4/CD8 ratio with earlier antiretroviral therapy at primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**:69–73.
- Davy T, Napravnik S, Cope a, Kuruc J, Gay C, Eron J. Effect of acute HIV infection on CD4/CD8 normalization after ART initiation. *23th Conference on Retro viruses and Opportunistic Infections*. Boston, Massachusetts; 22–25 February 2016.
- Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**:1169–1178.
- Delaugere C, Ghosn J, Lacombe JM, Pialoux G, Cuzin L, Launay O, et al. Significant reduction in HIV virologic failure during a 15-year period in a setting with free healthcare access. *Clin Infect Dis* 2015; **60**:463–472.
- Seng R, Goujard C, Krastinova E, Mialhes P, Orr S, Molina JM, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4+ cell count and CD4+/CD8+ ratio among patients on combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2015; **29**:595–607.
- Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JL, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016; **3**:e510–e520.
- De Salvador-Guillouet F, Sakarovitch C, Durant J, Risso K, Demonchy E, Roger PM, et al. Antiretroviral regimens and CD4/CD8 ratio normalization in hiv-infected patients during the initial year of treatment: a cohort study. *PLoS One* 2015; **10**:e0140519.
- Serrano-Villar S, Zhou Y, Rodgers AJ, Moreno S. Different impact of raltegravir versus efavirenz on CD4/CD8 ratio recovery in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**:235–239.
- D'Abbraccio M, Busto A, De Marco M, Fighi M, Maddaloni A, Abrescia N. Efficacy and tolerability of integrase inhibitors in antiretroviral-naïve patients. *AIDS Rev* 2015; **17**:171–185.
- Borges AH, Lundh A, Tendal B, Bartlett JA, Clumeck N, Costagliola D, et al. Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor vs ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimens for initial treatment of HIV infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2016; **63**:268–280.
- Wirten M, Todesco E, Valantin MA, Lambert-Niclot S, Simon A, Calin R, et al. Low-level HIV-1 viraemia in patients on HAART: risk factors and management in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**:2347–2353.
- Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of hiv-infected individuals. *J Infect Dis* 2015; **211**:1726–1734.
- Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; **9**:139–147.
- Smith DM, Nakazawa M, Freeman ML, Anderson CM, Oliveira MF, Little SJ, et al. Asymptomatic CMV replication during early human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with lower CD4/CD8 ratio during HIV treatment. *Clin Infect Dis* 2016; **63**:1517–1524.
- Freeman ML, Mudd JC, Shive CL, Younes SA, Panigrahi S, Sieg SF, et al. CD8 T-cell expansion and inflammation linked to CMV coinfection in ART-treated HIV infection. *Clin Infect Dis* 2016; **62**:392–396.
- Zaegel-Faucher O, Bregigeeon S, Cano CE, Obry-Roguet V, Nicolino-Brunet C, Tamalet C, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on T-cell dynamics in long-term HIV-suppressors under combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2015; **29**:1505–1510.
- Poizat-Martin I, Allavena C, Duvivier C, Cano CE, Guillouet de Salvador F, Rey D, et al. CMV+ serostatus associates negatively with CD4:CD8 ratio normalization in controlled HIV-infected patients on cART. *PLoS One* 2016; **11**:e0165774.
- Cao W, Mehraj V, Trottier B, Baril JG, Leblanc R, Lebouche B, et al. Early initiation rather than prolonged duration of antiretroviral therapy in HIV infection contributes to the normalization of CD8 T-cell counts. *Clin Infect Dis* 2016; **62**:250–257.

37. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Pauchard M, Ait-Mohand H, Schneider L, *et al.* **HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis.** *Blood* 2011; 117:5142–5151.
38. Hatano H, Delwart EL, Norris PJ, Lee TH, Dunn-Williams J, Hunt PW, *et al.* **Evidence for persistent low-level viremia in individuals who control human immunodeficiency virus in the absence of antiretroviral therapy.** *J Virol* 2009; 83:329–335.
39. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, *et al.* **Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease.** *Science* 1997; 277:112–116.
40. HIV Guideline development group WHO. **Guideline on when to start antiretroviral therapy and on preexposure prophylaxis for HIV;** September, 2015. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>. [Accessed 30 September 2015].

2.6. Résultats complémentaires

L'objectif de restauration immunitaire sous tARV est d'empêcher la progression vers le SIDA et le décès en restaurant le taux de $CD4 \geq 500/mm^3$ [46]. Ces recommandations s'appuient notamment sur une étude issue de la collaboration européenne de cohortes COHERE, ayant montré que la mortalité des hommes ayant des LT $CD4 > 500/mm^3$ depuis plus de trois ans devenait comparable à celle des hommes en population générale [219].

Prenant en compte cet objectif, une analyse complémentaire a été réalisée dans laquelle l'évènement d'intérêt était d'avoir restauré le ratio $CD4/CD8 \geq 1$ mais aussi le taux de $CD4 \geq 500/mm^3$. Cet évènement était défini par l'obtention consécutive de deux ratios $CD4/CD8 \geq 1$ et de deux taux de $CD4 \geq 500/mm^3$, après le contrôle virologique.

Dans cette analyse ayant inclus 10 113 PVVIH avec un ratio $CD4/CD8 < 1$ ou des $CD4 < 500/mm^3$ lors du contrôle virologique, l'incidence cumulée de la restauration du ratio et des $CD4$ était de 19% ($IC_{95\%} = 18-20$) à 5 ans, et de 25% ($IC_{95\%} = 24-27$) à 8 ans de tARV.

Comme le montre **le tableau 3** ci-après, les facteurs associés à cette double restauration immunitaire étaient similaires à ceux identifiés dans l'analyse principale.

Tableau 3. Facteurs associés à la restauration du CD4/CD8 ≥ 1 et des CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$. Analyse multivariée selon le modèle de Fine et Gray, prenant en compte les événements compétitifs suivants : « échec virologique¹ », « perdu de vue² » et « décès ». Parmi les n=10 113 PVVIH incluses, 1881 ont restauré un ratio CD4/CD8 ≥ 1 et un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$.

Characteristics	Multivariable analysis	
	sHR (95% CI) ³	p
Age (per 10-year increment)	1.01 (0.96-1.05)	0.8258
Sex, origin and HIV transmission group		< 0.0001
Men who have sex with men	1	
Intravenous drug users	0.75 (0.58-0.97)	
Sub-Saharan women	1.23 (1.06-1.43)	
Sub-Saharan men	0.83 (0.67-1.03)	
Non Sub-Saharan women	1.50 (1.32-1.70)	
Non Sub-Saharan men	1.09 (0.95-1.25)	
HBS antigen		0.0005
Negative	1	
Positive	0.66 (0.52-0.83)	
Immuno-clinical status at cART ⁵ introduction		< 0.0001
Primary HIV infection	2.05 (1.38-3.03)	
Pre-cART ⁵ CD4 count $\geq 500/\text{mm}^3$	2.89 (2.43-3.44)	
$350 \leq$ Pre-cART ⁵ CD4 count $< 500/\text{mm}^3$	1.66 (1.46-1.89)	
$200 \leq$ Pre-cART ⁵ CD4 count $< 350/\text{mm}^3$	1	
Pre-cART ⁵ CD4 count $< 200/\text{mm}^3$	0.25 (0.21-0.29)	
AIDS	0.30 (0.25-0.36)	
Pre-cART ⁵ plasma HIV-1 RNA (copies/mL)		< 0.0001
$\leq 30\ 000$	1	
]30 000-100 000]	1.42 (1.26-1.61)	
$> 100\ 000$	1.80 (1.59-2.04)	
Pre-cART ⁵ CD8 count (/mm ³)		< 0.0001
< 750	1	
[750-1000[0.61 (0.54-0.69)	
[1000-1500[0.38 (0.33-0.44)	
≥ 1500	0.24 (0.20-0.29)	
Period of cART ⁵ introduction		< 0.0001
2000-2002	1	
2003-2005	1.24 (1.08-1.42)	
2006-2008	1.60 (1.38-1.86)	
2009-2010	2.32 (1.92-2.81)	
First cART ⁵		0.1166
2 NRTI ⁵ + PI/r ⁶	1	
2 NRTI ⁵ + NNRTI ⁷	1.05 (0.94-1.18)	
2 NRTI ⁵ + INSTI ⁸	1.31 (0.86-2.00)	
3 NRTI ⁵	0.91 (0.76-1.08)	
Other	0.88 (0.75-1.03)	
Time to virological control ⁹ (per 1-month increment)	0.99 (0.96-1.02)	0.3557

¹Virological failure is defined as two consecutive plasma HIV-1 RNA > 500 copies/mL. ²Lost to follow-up is defined as an interval of more than 18 months between the last follow-up visit and the last database update. ³Subdistribution Hazard Ratio (95% confidence interval). Multivariable analysis is adjusted for the same variables as in the main analysis. ⁴Combined antiretroviral therapy. ⁵Nucleos(t)idic retrotranscriptase inhibitor. ⁶Ritonavir-boosted protease inhibitor. ⁷Non Nucleos(t)idic retrotranscriptase inhibitor. ⁸Integrase strand transfer inhibitor. ⁹Time to virological control is defined as the time from cART introduction to the first plasma HIV-1 RNA ≤ 500 copies/mL.

CHAPITRE 3. Ratio CD4/CD8 et risque de Maladie de Kaposi et de lymphomes non-Hodgkiniens chez les PVVIH traitées efficacement : Étude collaborative de 20 cohortes européennes

Ce second travail doctoral a eu pour objectif d'évaluer, chez 56 708 PVVIH traitées efficacement entre 2000 et 2014, l'impact de la restauration du ratio CD4/CD8 sur le risque de Maladie de Kaposi (MK) et de Lymphomes non Hodgkiniens (LNH), qui font encore partie des cancers les plus fréquents chez les PVVIH traitées [70,71].

Une étude préliminaire, menée au sein de la cohorte ANRS CO4 FHDH, a évalué l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK et de LNH chez 39 051 PVVIH traitées entre 1996 et 2009 [167]. Une tendance pour l'association inverse entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK avait été observée chez les individus ayant restauré le taux de LT CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$. Cependant, du fait d'un nombre trop faible d'événements diagnostiqués à ce taux élevé de LT CD4 (48 MK et 37 LNH), cette étude n'a pas permis de conclure.

De ce fait, l'étude qui a succédé à ce travail a été réalisée à partir des données issues de la collaboration de cohortes européennes COHERE (the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe), permettant l'accès aux données d'un plus grand nombre de PVVIH, offrant ainsi la possibilité de répondre à la question de l'association entre le ratio CD4/CD8 et les risques de MK et de LNH chez les PVVIH traitées, y compris chez celles ayant restauré le taux de LT CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$.

3.1. Présentation de la collaboration de cohorte européenne COHERE

3.1.1. Création et objectifs de COHERE

La collaboration de cohortes européennes COHERE (The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) a été constituée en 2005 pour répondre à des questions de recherche épidémiologiques qui, à l'ère des tARV efficaces, ne pouvaient être traitées de façon appropriée par les cohortes individuelles [220]. En effet, l'accès aux tARV efficaces à partir de 1996, a considérablement réduit le nombre d'événements et de décès liés au SIDA dans les pays à revenu élevé, et l'étude du pronostic des PVVIH a donc nécessité des populations d'étude comprenant un très grand nombre de sujets.

Les projets d'étude de la collaboration COHERE sont regroupés selon 6 thématiques : « Pronostic des PVVIH sous tARV », « Prise en charge tardive de l'infection à VIH », « Infections opportunistes », « Cancer », « Co-infections hépatiques VHB/VHC », « Inégalités socio-économiques ». C'est au sein du groupe « Cancer » que le projet « Ratio CD4/CD8 et

risque de Maladie de Kaposi et de lymphomes non-Hogdkiniens chez les PVVIH traitées » est né.

COHERE a permis d'élargir et de renforcer la collaboration européenne, et d'harmoniser les données longitudinales existantes sur les PVVIH, collectées à travers l'Europe. En 2011, COHERE a rejoint trois autres collaborations de cohortes européennes sur l'infection à VIH, PENTA, EuroSIDA et CASCADE, pour former « EuroCoord », un réseau européen de recherche sur l'infection à VIH, financé par « the European Commission Seventh Framework Programme » (Eurocoord : European Network of HIV/AIDS Cohort Studies to Coordinate at European and International Level Clinical Research on HIV/AIDS, <https://cordis.europa.eu/project/id/260694/reporting/fr>). COHERE a également collaboré avec la collaboration de cohortes majoritairement européennes ART-CC (Antiretroviral Therapy-Cohort Collaboration) et le réseau mondial IeDEA (International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS) [221,222]. La collaboration COHERE a cessé en 2015 suite à l'arrêt des financements de l'Union Européenne. Les études réalisées ultérieurement, dans le cadre de cette collaboration, ont utilisé la dernière compilation de données disponible.

3.1.2. Cohortes participant à COHERE

Les cohortes nationales des pays d'Europe occidentale ont contribué, pour une large part, aux données compilées par COHERE, avec progressivement un nombre croissant de données de PVVIH prises en charge en Europe de l'Est, grâce notamment au réseau EuroSIDA. **La figure 16** représente le nombre de PVVIH incluses dans COHERE (hors décès) au 31 Décembre 2011, rapporté au nombre de PVVIH vivant dans chaque pays selon les estimations UNAIDS 2011 [220].

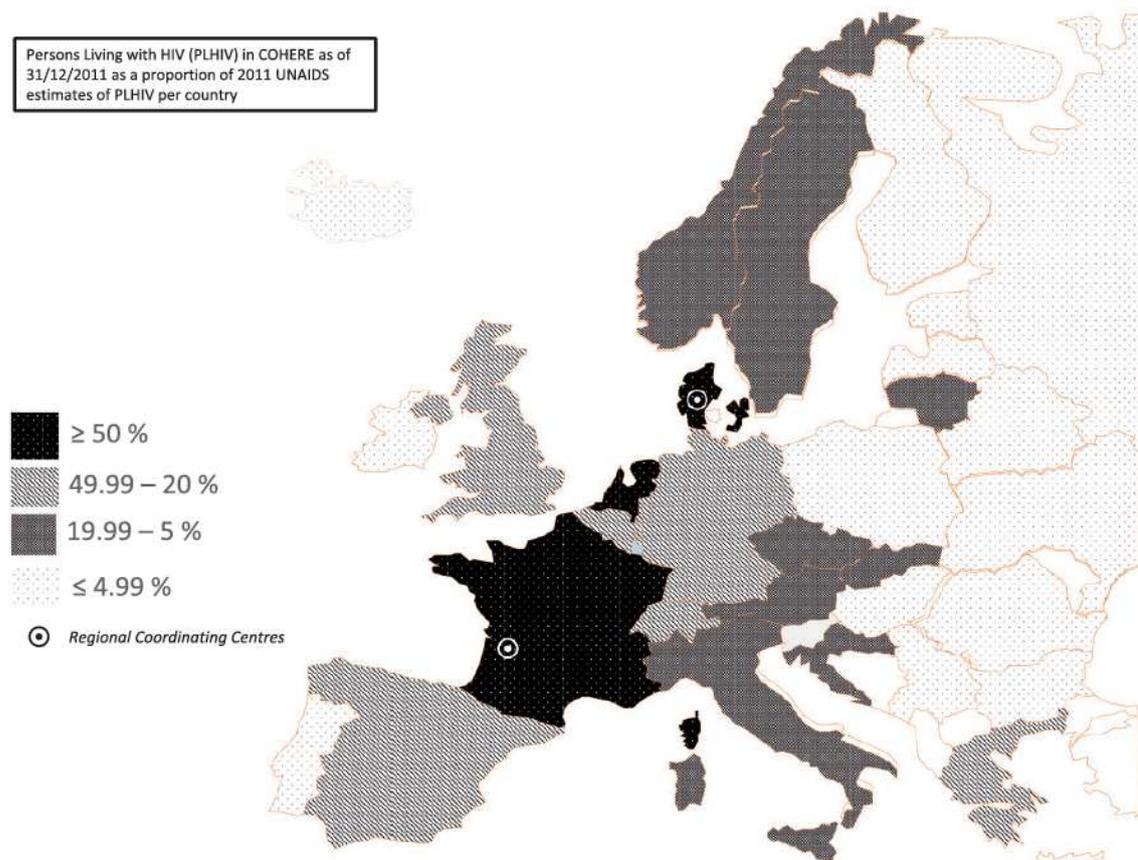


Figure 16. Nombre de PVVIH incluses dans COHERE au 31/12/2011, rapporté au nombre de PVVIH par pays, estimé par UNAIDS 2011.
Source : Chêne *et al.* [220]

Les cohortes ayant participé à COHERE sont d'une part, des cohortes hospitalières de PVVIH collectant des données issues des dossiers médicaux et d'autre part, des cohortes de populations spécifiques de PVVIH, collectant des données à intervalles réguliers sans lien avec la prise en charge individuelle des PVVIH. **Le tableau 4** ci-après, décrit les 31 cohortes adultes ou mixtes participant à COHERE, leurs caractéristiques et leurs sources de financement [220]. Parmi elles, 6 sont des cohortes individuelles françaises, contribuant pour environ 35% des données compilées par la collaboration en 2014, la cohorte ANRS-CO4 FHDH y contribuant pour 30%.

Tableau 4. Description des cohortes mixtes (adultes/ pédiatriques) participant à la collaboration COHERE.
Source : Chêne *et al.* [220]

Cohort	Cohort Type	Eligibility criteria	Beginning of Enrollment	End of Enrollment	Data Collection	N Sites/ Countries	Location of sites
AHIVCOS	Hospital-based, Surveillance System	All HIV + persons in care at 6/7 national centres	1/1/1996		Prospectively	6	Austria (National)
AMACS	Clinic-based, Hospital-based	All HIV-1 + persons in at affiliated sites for at least 1 year, alive on 1/1/1996	1/1/1996		Both prospectively and retrospectively	13	Greece (Regions : Attiki, Patras, Alexandroupolis)
ANRS CO2 SEROCO	Interval cohort	HIV diagnosis < 1 year before enrollment or a known date of infection identified by incomplete evokative Western-blot or an interval of less than 2 years between a negative and a positive ELISA	1/1/1988	12/31/2009	Prospectively	25	France (Paris area, Marseille, Nice)
ANRS CO3 AQUITAINE	Hospital-based	HIV-1 + > = age 13, seen at least once at a site & signed informed consent	1/1/1987		Prospectively	13	France (Region : Aquitaine)
ANRS CO4 FHDH	Hospital-based	HIV-1 or HIV-2 + individuals who have provided written informed consent	1/1/1989	12/31/2065	Prospectively	70	France (National, except Aquitaine)
ANRS CO6 PRIMO	Interval cohort	HIV 1 + patients presenting during primary infection in sites	1/1/1996		Prospectively	80	France (National)
ANRS CO8 APROCO-COPILOTE	Hospital-based	HIV-infected patients > = 18 years old, naive for protease inhibitors	1/4/1997	6/6/1999	Prospectively	49	France (National)
ANRS CO13 HEPAVIH	Hospital-based	Phase I : [12/2005, 12/2008]: HIV-1/HCV chronically infected > = age 18, Phase II : [9/2011, 3/2016]: HIV-1/HCV chronically infected > = age 18, beginning anti-HCV treatment comprising 'Telaprevir' or 'Boceprevir', or having cleared HCV spontaneously in the absence of anti-HCV treatment. Phase III : [Q1/2014, Q1/2016] : Individuals who have received, are receiving, or will receive within the next 6 months combination therapy with new anti-HCV drugs, with or without peginterferon and/or ribavirin (temporary authorization, full marketing authorization, or within clinical trials) & individuals previously included in ANRS clinical trials evaluating new anti-HCV drugs	11/10/2005		Prospectively generally, and Prospective & Retrospective for Phase III	27	France (National)
ATHENA	Clinic-based	Any HIV + person entering care in one of the 27 adult (28 including Curacao) or 4 pediatric HIV treatment centers in 'the Netherlands' and who does not object to standardized collection of data obtained as part of routine care	1/1/1998		Both prospectively and retrospectively	31	'The Netherlands', Curacao (National)
Bonn-Cologne Cohort	Clinic-based, Hospital-based	HIV+	1/5/1988		Both prospectively and retrospectively	2	Germany (Bonn, Cologne)
CASCADE	Clinic-based, Hospital-based	HIV+ with well estimated dates of HIV seroconversion	1/1/1979		Both prospectively and retrospectively	-	11 countries*

Cohort	Cohort Type	Eligibility criteria	Beginning of Enrollment	End of Enrollment	Data Collection	N Sites/ Countries	Location of sites
Clinserv	Clinic-based, Hospital-based	All patients HIV+ presenting at the clinical sites after 0/0/1999	1/1/1999		Both prospectively and retrospectively	18	Germany
CoRIS	Clinic-based	Confirmed HIV+, cART-naive, attending participating sites aged > 16 & signed informed consent	1/1/2004		Prospectively	37	Spain (Multi-region)
CoRIS-MD	Clinic-based	HIV+	1/1/1997	12/31/2003	Retrospectively	10	Spain (Multi-region)
DHK	Hospital-based	HIV+ & in care in HIV treatment centres	1/1/1995		Prospectively	8	Denmark (National)
ECS	Clinic-based, Hospital-based	Pregnant HIV+ women, diagnosed before or during pregnancy or as a result of HIV testing intrapartum, delivering liveborn infant.	7/15/1985		Prospectively	10 countries	10 countries [^]
EuroSIDA	Clinic-based, Hospital-based, Interval cohort	Aged > 16 & prebooked hospital appointment	1/6/1994		Both prospectively and retrospectively	109 sites, 34 countries	34 countries ^{^^}
Frankfurt	Clinic-based	HIV+ > age 16 in care at affiliated sites	1/1/1987		Prospectively	5	Germany (Frankfurt)
Gemes Haemo	Clinic-based, Surveillance System	HIV+ haemophiliacs infected in early 1980s	5/26/1999	4/26/1999	Both prospectively and retrospectively	2	Spain (Madrid, Barcelona)
Georgian National HIV Cohort	Clinic-based, Hospital-based, Surveillance System	HIV+ adults	1/1/2007		Both prospectively and retrospectively	1	Georgia
ICC (INMI Clinical Cohort)	Clinic-based, Hospital-based	HIV+ individuals in care at site	1/1/1995		Prospectively	1	Italy (Rome)
ICONA	Hospital-based	HIV+, ART-naive, > = age 18 & signed informed consent	1/1/1997		Prospectively	42	Italy
Infectious Disease Database (IDD) San Raffaele	Hospital-based	All HIV+ patients in care at site	1/1/1991		Prospectively	1	Italy (Milan)
	Clinic-based		1/1/1997			8	Italy (multi-city)
Italian MASTER Cohort		HIV-1 or HIV-2+ (antibody test or positive HIV RNA) in care in participating sites			Both prospectively and retrospectively		
Modena	Clinic-based	All new HIV diagnosis in adult patients (>= 18 year) since 1985, inhabitant in Province of Modena and referred to Regional Surveillance System. Data were retrospectively collected from 1992.	1/1/1992	12/31/2014	Retrospectively	1	Italy (Modena)
PISCIS	Clinic-based, Hospital-based	HIV+ > = age 16 in care at one of the sites after January 1st 1998, irrespective of the stage of disease or degree of immunosuppression.	1/1/1998		Both prospectively and retrospectively	11	Spain (Region : Catalonia)
SHCS	Clinic-based, Hospital-based	Any HIV+ persons > = age 18	1/1/1988		Prospectively	7	Switzerland (National)
St Pierre	Clinic-based, Hospital-based	HIV+ & at least one visit at affiliated sites	1/25/1980		Prospectively	1	Belgium (Brussels)
Swedish InfCare HIV cohort	Clinic-based, Hospital-based, Surveillance System	All HIV+ persons in care in Sweden, opt out system	1/1/1983		Both prospectively and retrospectively	29	Sweden (National)
UK Collaborative HIV Cohort Study (UK CHIC)	Clinic-based	HIV+ persons > age 16 & < = 1 visit at affiliated site after 1/1/1995	1/1/2001		Both prospectively and retrospectively	19	United Kingdom (National)
VACH	Hospital-based	HIV+ persons > age 16 & 1st visit at affiliated site	1/1/1997		Prospectively	23	Spain

^{*} Austria, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Norway, Spain (Badalona, Barcelona, Madrid Valencia), Sweden, Switzerland, United Kingdom

[^] Belgium, Denmark, Germany, Netherlands, Poland, Italy, Spain, Sweden, Ukraine, United Kingdom

^{^^} Argentina, Austria, Belarus, Belgium, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Georgia, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Ukraine, United Kingdom

La compilation des données décrite dans l'article de Chêne *et al.* [220], a été réalisée en 2014 et comprenait des données provenant de 331 481 PVVIH, dont 2 808 enfants (âgés de moins de 13 ans), représentant 2 135 896 personne-années de suivi. Les patients « perdus de vue », définis par un délai de plus de 18 mois entre la date de la dernière visite et la date de mise à jour de la base, en excluant les patients décédés pendant cette période, représentaient 25% des patients des PVVIH incluses dans COHERE en 2014.

3.1.3. Données recueillies dans COHERE

La collaboration COHERE permettait de disposer de données cliniques et biologiques dont : la date de la première sérologie VIH positive, les molécules antirétrovirales ainsi que les autres traitements reçus, la survenue de manifestations opportunistes, les taux plasmatiques de LT CD4, LT CD8, charge virale VIH, les génotypes de résistance du VIH, les sérologies VHB et VHC, ainsi que les données sociodémographiques des PVVIH (voir www.hicdep.org pour plus d'informations sur le recueil et la définition des variables).

L'envoi des données à COHERE était facilité par l'utilisation du protocole HICDEP (HIV Cohorts Data Exchange Protocol) développé en 2004, permettant de guider le codage des données individuelles selon un format commun pour faciliter la compilation des données (6). Une fois les données compilées, les patients doublons intra et inter cohortes étaient identifiés à partir du sexe, de l'année de naissance, de l'histoire thérapeutique, des dates et des valeurs des taux plasmatiques de CD4, CD8 et CV. Après avoir signé un accord de protection des données, les données compilées étaient envoyées à l'investigateur principal du projet de l'étude dans un format sécurisé.

3.2. Patients et Méthodes

3.2.1. Population d'étude

La population d'étude a été sélectionnée à partir des données issues des 27 cohortes adultes ou mixtes (adultes et pédiatriques) participant à COHERE, issues de la dernière compilation de COHERE (2015), représentant 149 028 personnes vivant avec le VIH-1, âgées de 16 ans ou plus lors de l'inclusion dans COHERE.

Afin de prévenir la sélection de centres réalisant des mesures de CD8 uniquement dans des situations cliniques particulières, ce qui aurait pu conduire à un biais de sélection, seules les cohortes pour lesquelles le taux plasmatique de CD8 était rapporté pour au moins 70% des taux de CD4 ont été sélectionnées, entraînant ainsi l'exclusion de 7 cohortes et 21 024/ 149 028 PVVIH (14%). Ainsi, parmi les 27 cohortes adultes ou mixtes participant à COHERE, 20 ont finalement été sélectionnées pour cette étude.

Les personnes éligibles pour l'étude devaient avoir été traitées pour la première fois entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2014, puis avoir obtenu une charge virale inférieure ou égale à 500 copies/mL dans les 9 mois suivant l'introduction du tARV, définissant ainsi le contrôle virologique. De plus, au moins une mesure du ratio CD4/CD8 devait être disponible dans les 6 mois à compter du contrôle virologique. Les PVVIH ayant eu un diagnostic de maladie de Kaposi ou de lymphome non Hodgkinien au contrôle virologique ou avant, ont été exclues.

3.2.2. Analyses statistiques : Modélisation de variables continues par splines

Les analyses par régression sont utilisées pour évaluer l'association entre différentes variables d'exposition et un événement d'intérêt. Dans bien des situations, les variables considérées sont continues. Plusieurs méthodes existent pour modéliser la relation entre une variable continue et l'évènement d'intérêt, tout en cherchant le meilleur compromis entre la qualité d'information générée par le modèle, et sa facilité d'utilisation et d'interprétation.

3.2.2.1. Options de modélisation des variables continues dans un modèle de régression

Une première pratique est de supposer que la relation entre la variable quantitative et l'évènement d'intérêt est linéaire. Mais cette situation n'est pas toujours vraie. Par exemple, si l'on souhaite utiliser l'âge comme variable explicative dans un modèle, il se peut que l'âge ne soit un facteur de risque de l'évènement d'intérêt qu'à partir d'une certaine valeur (effet seuil) ou que l'âge ne soit associé à l'évènement d'intérêt que pour les âges jeunes et élevés. Dans ces

situations, mieux vaut recourir à une approche alternative car le modèle choisi pourrait conduire à négliger l'impact de la variable quantitative sur l'évènement d'intérêt.

Une deuxième pratique est de transformer la variable quantitative en variable qualitative en construisant des classes, en se basant le plus souvent sur les quantiles de la variable ou sur l'égalité d'amplitude de classe de la variable. L'avantage de cette méthode est la simplicité de présentation et d'interprétation des résultats mais elle présente plusieurs inconvénients [223,224]. D'abord, le choix pertinent des bornes des classes n'est pas toujours possible, faute de données cliniques ou du fait d'un nombre trop faible d'observations pour former des catégories adaptées à la question de recherche. Par ailleurs, l'association entre la variable étudiée et l'évènement d'intérêt est représentée sous forme de marches d'escalier [225]. Cela suppose que la relation entre la variable et l'évènement d'intérêt est constante à l'intérieur de la catégorie, et cela induit des effets artificiels aux bornes de chaque classe. Augmenter le nombre de catégories peut aider à limiter ces inconvénients, à condition que le nombre d'observations dans chaque catégorie soit suffisant. Néanmoins, l'augmentation du nombre de catégories induit une perte de puissance prédictive du modèle pour la variable catégorisée et l'interprétation des résultats perd en simplicité.

D'autres méthodes ont donc été mises au point pour rendre plus flexible la modélisation de la relation entre une variable continue et l'évènement d'intérêt, permettant de concilier la qualité de la modélisation et la simplicité de l'interprétation. Parmi ces méthodes, on peut recourir à la modélisation par courbe spline. Bien que peu utilisée en épidémiologie clinique de l'infection par le VIH, cette modélisation a l'avantage de pouvoir restituer des effets potentiellement non linéaires et complexes de variables continues, sur la survenue de l'évènement d'intérêt [226].

La figure 17 ci-après, illustre les trois types de modélisation sus-citées d'une variable continue [225] : la modélisation linéaire, la catégorisation et la transformation par spline.

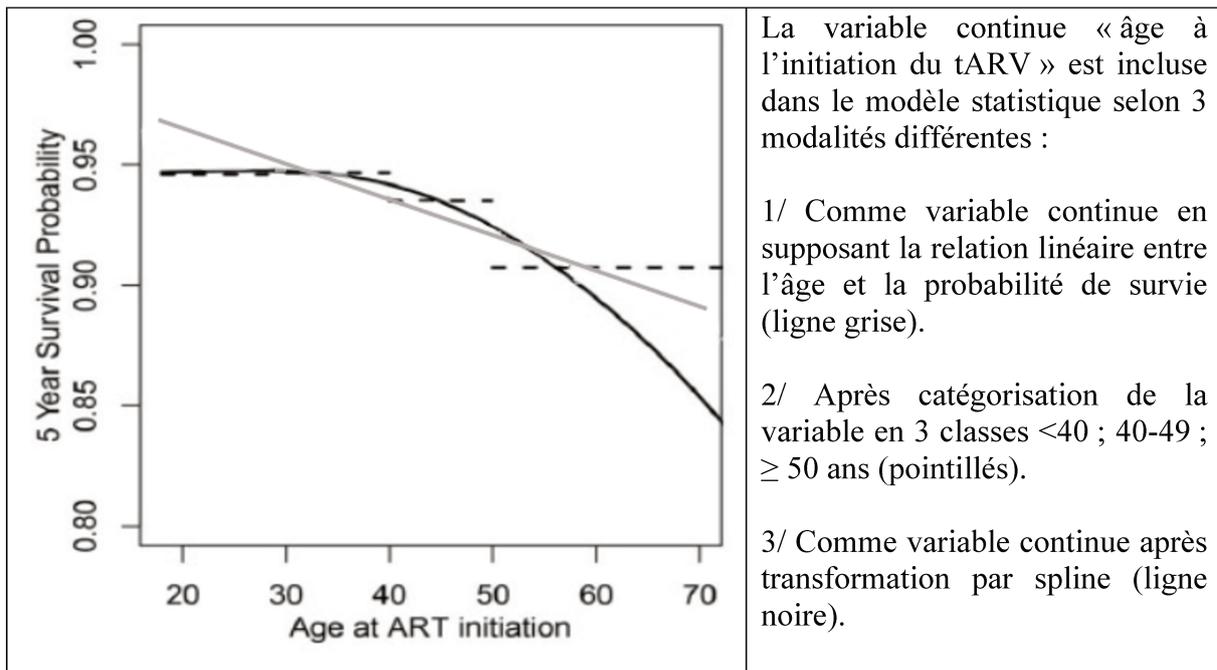


Figure 17. Probabilité de survie des PVVH à 5 ans de tARV selon l'âge à l'initiation du tARV, selon trois modélisations de la variable « âge à l'initiation du tARV » : la modélisation linéaire, la catégorisation et la transformation par spline. D'après Shepherd *et al.* [225]

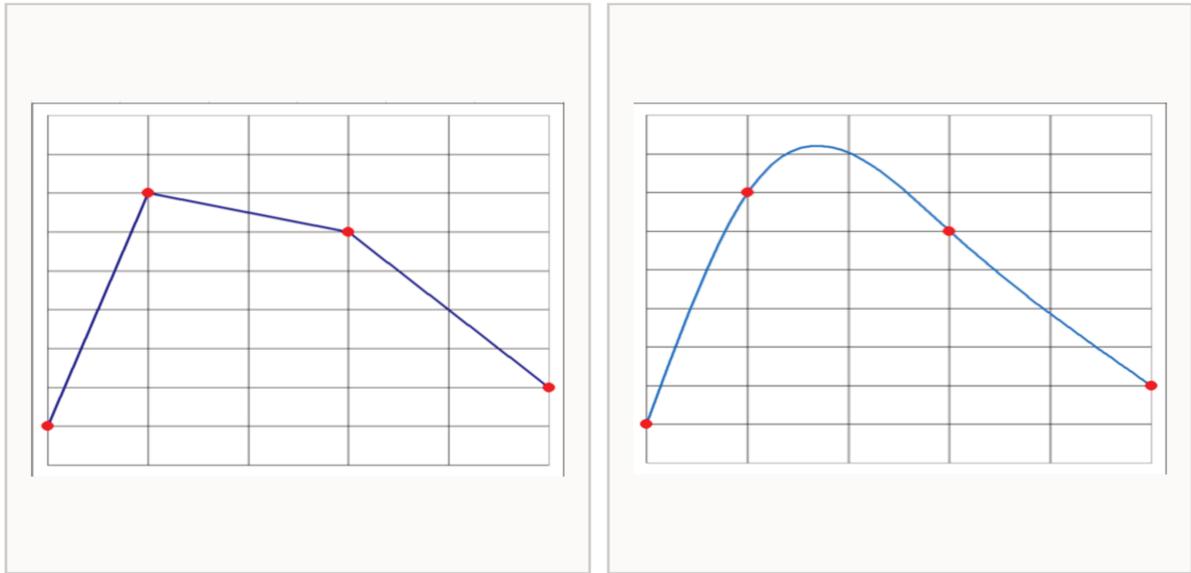
Cet exemple illustre les limites de la modélisation linéaire ou par catégorisation d'une variable continue. En effet, la modélisation de la variable continue « âge à l'initiation du tARV » par spline rend compte des variations de probabilité de survie chez les PVVH de 50 ans ou plus, ce que ne permettent pas, ou moins précisément, les deux autres modélisations.

3.2.2.2. Les splines cubiques restreintes

Principe

Les splines sont des fonctions polynomiales définies par morceaux, et les points de jonction entre les différents morceaux sont appelés « nœuds ». Le degré de la spline est défini par le polynôme de plus haut degré utilisé. Si on joint simplement les nœuds par des droites, la spline est de degré 1 puisque constituée de polynômes du premier degré.

Pour que la fonction spline ait une pente (dérivée première) et une courbure (dérivée seconde) continues à chaque nœud, les polynômes doivent être de degré 3 au minimum, définissant le terme de spline cubique. **La figure 18** ci-après, illustre l'exemple de splines de degré 1 et de degré 3.



Spline de degré 1 : les nœuds sont reliés par des polynômes de degré 1 ($f(x) = ax+b$). La spline est continue, mais la pente n'est pas continue aux nœuds, où elle passe brutalement d'une valeur à une autre.

Spline de degré 3 (cubique) : les nœuds sont reliés par des polynômes du 3^e degré ($f(x) = ax^3+bx^2+cx+d$) auxquels on a imposé des conditions pour rendre la spline continue aux nœuds (pente et courbure continues).

Figure 18. Splines de degré 1 à gauche et de degré 3 à droite, construites sur les quatre mêmes nœuds (points rouges).
D'après Laurent [227]

Pour limiter les effets aux valeurs extrêmes de la variable étudiée, on utilise les splines cubiques restreintes ou naturelles, c'est-à-dire linéaires en leurs nœuds extérieurs : les polynômes sont de degré 1 avant le premier nœud et après le dernier nœud.

Nombre et position des nœuds

Un nombre de nœuds entre 3 et 5 est considéré en analyse statistique comme un bon compromis, entre la flexibilité de la courbe spline et un nombre suffisant d'observations entre les nœuds pour pouvoir ajuster chaque polynôme [225,228]. Pour certaines études, les connaissances théoriques peuvent suggérer l'emplacement des nœuds. Plus couramment, l'emplacement des nœuds est prédéfini sur la base des quantiles de la variable continue. Cela garantit qu'il y ait suffisamment d'observations dans chaque intervalle pour estimer le polynôme cubique. [225,228].

3.3. Application dans l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de la restauration du ratio CD4/CD8 sur le risque de maladie de Kaposi (MK) et sur le risque de lymphomes non Hodgkiniens (LNH), chez les PVVIH traitées efficacement. Du fait d'une fréquence croissante de PVVIH traitées précocement avec des taux de CD4 élevés [229], la même analyse a été

réalisée secondairement chez les PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ au contrôle virologique. La variable continue « ratio CD4/CD8 », tout comme les autres paramètres immunologiques « taux de CD4 », « taux de CD8 » ont été modélisés après transformation par splines cubique, afin de restituer des effets potentiellement non linéaires de ces variables, sur la survenue des évènements d'intérêt MK et LNH.

3.3.1. Choix des méthodes statistiques, évènements d'intérêt

Des analyses distinctes par régression de Cox, stratifiées sur la cohorte, ont été utilisées pour identifier les facteurs associés à la survenue des deux évènements d'intérêt, la maladie de Kaposi d'une part et les lymphomes non Hodgkiniens d'autre part. Dans ce travail, seul le premier évènement « maladie de Kaposi » et « lymphome non Hodgkinien » a été pris en compte.

3.3.2. Temps origine et censure

Le temps origine (baseline) était la date du premier ratio CD4/CD8 dans les 6 mois à compter du contrôle virologique. Dans l'analyse secondaire, chez les PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ au contrôle virologique, le taux de CD4 pour ce premier ratio devait être égal à $500/\text{mm}^3$ ou plus. Lorsque les PVVIH incluses ne présentaient pas l'évènement d'intérêt, leur suivi était censuré à la date de leur dernière visite clinique ou biologique.

3.3.3. Variables incluses dans le modèle

Les variables suivantes ont été testées en analyse univariée pour évaluer leur association avec le risque de MK et de Lymphome non Hodgkinien LNH :

Variables sociodémographiques

- L'âge à baseline
- Comme pour le premier travail de thèse, nous avons créé une variable composite combinant les variables le sexe, le groupe à risque de transmission et origine géographique (basée sur le pays de naissance). Cette variable comprend 6 catégories et permet de distinguer l'association potentielle de chacune des catégories avec le risque de MK ou de LNH : 1) HSH quelle que soit l'origine géographique ; 2) UDIV quelle que soit l'origine géographique ; 3) femmes non UDIV d'origine Sub-Saharienne ; 4) femmes non UDIV d'autres origines ; 5) hommes non HSH d'origine Sub-Saharienne ; 6) hommes non HSH d'autres origines.

Caractéristiques à baseline

- Le stade clinique SIDA, défini par la survenue d'un évènement clinique classant SIDA à baseline ou avant.
- La coinfection VHB, définie par la positivité de l'antigène HBs à baseline ou avant.
- La coinfection VHC, définie par la positivité des immunoglobulines G anti-VHC à baseline ou avant.
- La période d'introduction du tARV (2000-2004 ; 2005-2009 ; 2010-2014).

Caractéristiques immuno-virologiques

Les variables « taux de CD4 », « taux de CD8 », « ratio CD4/CD8 » et « échec virologique » ont été incluses dans les modèles, comme variables dépendantes du temps. Pour ce faire, le temps a été divisé en périodes de 6 mois pendant les 3 premières années de suivi, et en périodes de 12 mois par la suite. Ce découpage a été ainsi choisi car, après 3 ans de suivi, la durée entre chaque visite était supérieure à 6 mois chez 25% des PVVIH incluses. Pour chaque période, c'est la première valeur du ratio CD4/CD8 ainsi que les taux de CD4 et de CD8 correspondant, qui ont été pris en compte. Concernant la charge virale, c'est la valeur maximale de la variable pendant la période qui a été prise en compte. L'échec virologique a été défini comme une charge virale plasmatique VIH-1 supérieure à 500 copies/mL.

3.3.4. Modélisation des variables immunologiques par splines cubiques restreintes

Les variables dépendantes du temps « ratio CD4/CD8 », « taux de CD4 », « taux de CD8 » ont été modélisées comme variables continues, après transformation par splines, afin de restituer des effets potentiellement non linéaires de ces variables, sur la survenue des évènements d'intérêt « maladie de Kaposi » et « lymphome non Hodgkinien ». Pour la transformation en splines cubiques restreintes, les nœuds ont été positionnés selon les recommandations de Harrell, en utilisant par défaut les percentiles des variables [228]. Ainsi, nous avons utilisé les tertiles pour le ratio CD4/CD8 (0.43, 0.64, 0.91), le taux de CD4 (404, 536, 700/mm³) et le taux de CD8 (621, 854, 1165/mm³). Dans l'analyse secondaire incluant uniquement les PVVIH ayant un taux de CD4 ≥ 500 /mm³ au contrôle virologique, les tertiles étaient à 0.55, 0.79, 1.10 pour le ratio CD4/CD8, à 568, 704, 881/mm³ pour le taux de CD4, et à 669, 916, 1246/mm³ pour le taux de CD8. Nous avons également testé d'autres positionnements de nœuds, choisis à partir de critères cliniques (0.3, 0.4, 0.5, 0.8, 1.0). Les résultats d'analyse étaient similaires à ceux observés en utilisant les tertiles.

3.3.5. Évaluation de l'association du ratio CD4/ CD8 avec le risque de MK et de LNH

Finalement, les facteurs associés de façon indépendante à la survenue de Maladie de Kaposi d'une part, et aux lymphomes non Hodgkiniens d'autre part, ont été identifiés en analyse multivariée par régression de Cox. Pour mieux comprendre l'association entre le ratio CD4/CD8, le taux de CD4, le taux de CD8, et le risque de MK et de LNH, trois modèles distincts ont été utilisés : Le premier modèle (MV1) a inclus le ratio CD4/CD8 comme seule variable immunologique, le deuxième modèle (MV2) a inclus le taux de CD4 et le taux de CD8, et le troisième modèle (MV3) a inclus le ratio CD4/CD8 et le taux de CD4. Les trois modèles ont été ajustés sur les covariables pour lesquelles un $p < 0.20$ avait été obtenu en analyse univariée, à savoir l'âge, la variable composite « sexe-groupe à risque-origine géographique », la période d'introduction du tARV et l'échec virologique au cours du temps. La parcimonie des différents modèles a été comparée grâce au critère d'information d'Akaike (AIC), permettant de trouver le meilleur compromis entre la qualité de l'ajustement et la complexité du modèle. L'analyse secondaire a inclus les PVVIH ayant des $CD4 \geq 500/mm^3$ au contrôle virologique, en utilisant le modèle le plus parcimonieux d'après les AIC obtenus dans l'analyse principale.

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées. Dans la première, le suivi des PVVIH a été censuré en cas d'échec virologique, en plus de la censure appliquée à la date de la dernière visite clinique ou biologique. La seconde a été réalisée chez les PVVIH initiant un premier tARV à partir de 2005, plutôt que 2000 comme dans l'analyse principale, pour pouvoir évaluer l'association entre une répllication virologique de bas niveau, entre 50 et 500 copies/mL, et le risque de MK et de LNH.

3.4. Résumé de l'article

Chez les PVVIH sous tARV, la persistance d'un ratio CD4/CD8 bas a été associée à un risque plus élevé de morbi-mortalité liée au SIDA, de morbidité non classant SIDA, et plus spécifiquement à un risque plus élevé de cancers non classant SIDA. Bien que la maladie de Kaposi (MK) et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) soient parmi les cancers les plus fréquents chez les PVVIH traitées, l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de survenue de ces deux cancers classant SIDA n'a jamais été évaluée spécifiquement.

L'objectif de ce second travail doctoral a donc été d'évaluer l'association entre la restauration du ratio CD4/CD8 et le risque de MK et de LNH, chez les PVVIH traitées efficacement. Du fait d'une fréquence de plus en plus importante de PVVIH traitées précocement avec des taux de CD4 élevés, la même analyse a été réalisée secondairement chez les PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ au contrôle virologique. Cette étude a été rendue possible grâce aux données de la collaboration de cohortes européennes COHERE.

Les PVVIH incluses dans COHERE étaient éligibles si le contrôle virologique (CV ≤ 500 copies/mL) avait été obtenu dans les 9 mois suivant le tARV, initié entre 2000 et 2014. Les PVVIH ayant eu un diagnostic de MK ou de LNH au contrôle virologique ou avant, étaient exclues de l'étude. Pour identifier les facteurs associés au risque de MK et LNH dont le ratio CD4/CD8, des analyses par régression de Cox ont été menées chez l'ensemble des participants puis secondairement, chez ceux ayant des CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ au contrôle virologique. Les facteurs immunologiques tels que le ratio CD4/CD8, le taux de CD4 et le taux de CD8, ont été inclus dans les analyses comme variables dépendantes du temps, après transformation par splines cubiques restreintes. Les analyses ont été ajustées sur l'échec virologique, variable dépendante du temps définie comme la survenue d'une CV > 500 copies/mL.

Dans cette étude ont été incluses 56 708 PVVIH qui, à l'obtention du contrôle virologique (baseline), présentaient en médiane (IQR) un ratio CD4/CD8 à 0.43 (0.28–0.65), un taux de CD4 à $414/\text{mm}^3$ (296–552), et un taux de CD8 à $936/\text{mm}^3$ (670–1304). Pendant la période d'étude, 221 MK ont été diagnostiquées, en médiane 9 mois (IQR, 2–37) après l'obtention du contrôle virologique. Un ratio CD4/CD8 bas sous tARV a été associé à une augmentation de risque de MK et ce, après ajustement sur le taux de CD4 et sur l'échec virologique ($HR = 2.02$, $IC_{95\%} = 1.23\text{--}3.3$, pour un ratio CD4/CD8 = 0.3, comparé aux PVVIH ayant un ratio CD4/CD8 = 1). Chez les PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ au contrôle virologique, l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK semblait plus forte ($HR = 3.27$, $IC_{95\%} = 1.60\text{--}6.56$).

Concernant les LNH, 187 cas ont été diagnostiqués, en médiane 18 mois (IQR, 7–42) après l'obtention du contrôle virologique. Les résultats étaient différents de ceux observés pour

la MK. Lorsque le modèle était ajusté sur le taux de CD4, le ratio CD4/CD8 n'a pas été associé au risque de LNH. En revanche, garder un taux de CD8 élevé était associé, à un risque plus élevé de LNH, indépendamment du taux de CD4 et de l'échec virologique ($HR = 3.14$, $IC_{95\%} = 1.58-6.22$) pour des CD8 = 3000/mm³, comparé aux PVVIH ayant un taux de CD8 à 1000/mm³). De nouveau, cette association semblait plus forte chez les PVVIH ayant un taux de CD4 ≥ 500 /mm³ au contrôle virologique ($HR = 5.28$, $IC_{95\%} = 2.17-12.83$).

De précédentes études ont montré que le ratio CD4/CD8 pouvait aider à mieux évaluer la restauration immunitaire chez les PVVIH traitées, et à identifier les PVVIH les plus à risques de comorbidités non classant SIDA. Dans cette étude, j'ai pu montrer qu'un ratio CD4/CD8 bas ou un taux de CD8 très élevé sous tARV, étaient associés à un risque plus élevé de développer une MK ou un LNH, respectivement. Ces biomarqueurs semblaient davantage pertinents chez les PVVIH ayant un taux de CD4 ≥ 500 /mm³. De plus, ces résultats soulignaient le rôle probable de l'hyperactivation immunitaire dans le développement de ces pathologies.

3.5. Article

Ce second travail doctoral a fait l'objet d'un article publié dans la revue « CID » en 2021 : **CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies.**

Clin Infect Dis 2021 Jul 1;73(1):50-59. doi: 10.1093/cid/ciaa1137.

F Caby, M Guiguet, Laurence Weiss, Alan Winston, Jose M. Miro, Deborah Konopnicki, Vincent Le Moing, Fabrice Bonnet, Peter Reiss, Cristina Mussini, Isabelle Poizot-Martin, Ninon Taylor, Athanasios Skoutelis, Laurence Meyer, Cécile Goujard, Barbara Bartmeyer, Christoph Boesecke, Andrea Antinori, Eugenia Quiros-Roldan, Linda Wittkop, Casper Frederiksen, Antonella Castagna, Maria Christine Thurnheer, Veronica Svedhem, Sophie Jose, Dominique Costagliola, Murielle Mary-Krause and Sophie Grabar,

Pour le Groupe de travail “CD4/CD8 ratio and cancer risk” dans le cadre de la collaboration de cohortes européenne COHERE (the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) de EuroCoord.

CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies

Fabienne Caby,^{1,2} Marguerite Guiguet,² Laurence Weiss,³ Alan Winston,⁴ Jose M. Miro,⁵ Deborah Konopnicki,⁶ Vincent Le Moing,⁷ Fabrice Bonnet,⁸ Peter Reiss,⁹ Cristina Mussini,¹⁰ Isabelle Poizot-Martin,¹¹ Ninon Taylor,¹² Athanasios Skoutelis,¹³ Laurence Meyer,¹⁴ Cécile Goujard,¹⁵ Barbara Bartmeyer,¹⁶ Christoph Boesecke,¹⁷ Andrea Antinori,¹⁸ Eugenia Quiros-Roldan,¹⁹ Linda Wittkop,^{20,21} Casper Frederiksen,²² Antonella Castagna,²³ Maria Christine Thurnheer,²⁴ Veronica Svedhem,²⁵ Sophie Jose,²⁶ Dominique Costagliola,² Murielle Mary-Krause,² and Sophie Grabar^{2,27}; for the (CD4/CD8 ratio and cancer risk) project Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord

¹Unité VIH-IST, Service d'Immuno-Hématologie, Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil, France, ²Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), F-75013 Paris, France, ³Université de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris Centre Hôtel Dieu, Paris, France, ⁴Department of Infectious Disease, Imperial College London, London, United Kingdom, ⁵Infectious Diseases Service, Hospital Clinic—IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁶St Pierre University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium, ⁷Department of Infectious Disease, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France, ⁸CHU de Bordeaux and INSERM U1219, ISPED, Université de Bordeaux, Bordeaux, France, ⁹HIV Monitoring Foundation, Amsterdam, The Netherlands, and Department of Global Health, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, ¹⁰University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, ¹¹Aix Marseille Université, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Hôpital Sainte-Marguerite, Service d'Immuno-hématologie clinique, Marseille, France, ¹²Department of Dermatology, Paracelsus Private Medical University Salzburg, Salzburg, Austria, ¹³5th Department of Medicine and Infectious Diseases "Evangelismos" General Hospital of Athens, Athens, Greece, ¹⁴INSERM CESP U1018, Université Paris-Saclay, APHP Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France, ¹⁵Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique, AP-HP Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, Faculté de Médecine—Université Paris-Saclay, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations CESP-Inserm U1018, Le Kremlin Bicêtre, France, ¹⁶Robert Koch Institute, Department of Infectious Disease Epidemiology, Berlin, Germany, ¹⁷German Centre for Infection Research, Cologne-Bonn; Department of Medicine I, Bonn University Hospital, Bonn, Germany, ¹⁸HIV/AIDS Department, National Institute for Infectious Diseases, Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Rome, Italy, ¹⁹Department of Infectious and Tropical Diseases, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy, ²⁰Université Bordeaux, ISPED, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team MORPH3EUS, UMR 1219, Bordeaux, France, ²¹CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Service d'information médicale, Bordeaux, France, ²²University of Copenhagen, Section of Forensic Genetics, Copenhagen, Denmark, ²³Vita-Salute San Raffaele University, IRCC San Raffaele, Milan, Italy, ²⁴Division of Infectious Diseases, University Hospital Berne, University of Berne, Berne, Switzerland, ²⁵Department of Infectious Diseases, Karolinska University Hospital and Unit of Infectious Diseases, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ²⁶Transforming Cancer Services Team-Public Health England Partnership, National Cancer Registration and Analysis Service, Wellington House, London United Kingdom, and ²⁷Université de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Unité de Biostatistique et Epidémiologie, Hôpital cochin, Paris, France

Background. A persistently low CD4/CD8 ratio has been reported to inversely correlate with the risk of non-AIDS defining cancer in people living with human immunodeficiency virus (HIV; PLWH) efficiently treated by combination antiretroviral therapy (cART). We evaluated the impact of the CD4/CD8 ratio on the risk of Kaposi sarcoma (KS) or non-Hodgkin lymphoma (NHL), still among the most frequent cancers in treated PLWH.

Methods. PLWH from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) were included if they achieved virological control (viral load ≤ 500 copies/mL) within 9 months following cART and without previous KS/LNH diagnosis. Cox models were used to identify factors associated with KS or NHL risk, in all participants and those with CD4 ≥ 500 /mm³ at virological control. We analyzed the CD4/CD8 ratio, CD4 count and CD8 count as time-dependent variables, using spline transformations.

Results. We included 56 708 PLWH, enrolled between 2000 and 2014. At virological control, the median (interquartile range [IQR]) CD4 count, CD8 count, and CD4/CD8 ratio were 414 (296–552)/mm³, 936 (670–1304)/mm³, and 0.43 (0.28–0.65), respectively. Overall, 221 KS and 187 NHL were diagnosed 9 (2–37) and 18 (7–42) months after virological control. Low CD4/CD8 ratios were associated with KS risk (hazard ratio [HR] = 2.02 [95% confidence interval {CI} = 1.23–3.31]) when comparing CD4/CD8 = 0.3 to CD4/CD8 = 1) but not with NHL risk. High CD8 counts were associated with higher NHL risk (HR = 3.14 [95% CI = 1.58–6.22]) when comparing CD8 = 3000/mm³ to CD8 = 1000/mm³). Similar results with increased associations were found in PLWH with CD4 ≥ 500 /mm³ at virological control (HR = 3.27 [95% CI = 1.60–6.56] for KS; HR = 5.28 [95% CI = 2.17–12.83] for NHL).

Received 8 March 2020; editorial decision 18 July 2020; published online 4 August 2020.

Correspondence: F. Caby, Unité VIH-IST, Centre Hospitalier Victor Dupouy 95100 Argenteuil, INSERM U1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F75013, Paris, France (fabienne.caby@ch-argenteuil.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2021;73(1):50–9

© 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/cid/ciaa1137

Conclusions. Low CD4/CD8 ratios and high CD8 counts despite effective cART were associated with increased KS/NHL risks respectively, especially when $CD4 \geq 500/mm^3$.

Keywords. Kaposi sarcoma; non-Hodgkin lymphoma; CD4/CD8 ratio; CD8 T-cells; efficient cART.

Despite the widespread use of effective combination antiretroviral therapy (cART), a higher incidence of AIDS- and non-AIDS-defining events persist in people living with human immunodeficiency virus (HIV; PLWH), compared to the general population [1–3]. These appear to be driven by persistent immune activation, including inflammation, despite long-term viral suppression and CD4 restoration thanks to effective cART [4–6].

The CD4/CD8 ratio is considered as a reliable marker of systemic immune activation during successful cART [7, 8]. Low CD4/CD8 ratios are associated with higher CD4 and CD8 T-cell activation, exhaustion, and senescence, as well as with increased innate immune activation such as monocyte activation, even in individuals with undetectable viremia and $CD4 \geq 500/mm^3$ [9, 10]. Furthermore, in PLWH receiving efficient cART, the CD4/CD8 ratio inversely correlates with the risk of AIDS-related mortality, and the risk of non-AIDS-defining events, especially non-AIDS-defining cancers [11–14]. However, the impact of the CD4/CD8 ratio on the risk of AIDS-defining cancers, such as Kaposi sarcoma (KS) and non-Hodgkin lymphoma (NHL), has never been studied.

KS and NHL remain among the most frequent cancers in PLWH receiving cART [15, 16]. KS is an angioproliferative malignancy associated with human herpesvirus-8 (HHV-8), whereas NHL can be induced by either Epstein-Barr virus (EBV), HHV-8, or human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1), or it may not be viro-induced, depending on subtypes. A previous cohort study conducted in the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4) found a 35-fold increased KS risk in PLWH relative to that of the general population, although viremia was suppressed and CD4 counts restored to $>500/mm^3$ for ≥ 2 years. For NHL, the risk was 9-fold higher in PLWH than the general population but dropped to that observed in the general population when including only PLWH with suppressed viremia and a stably restored CD4 count [3].

Using data from a large collaboration of European cohort studies of PLWH (COHERE [Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe]), we aimed to evaluate the impact of CD4/CD8 ratio restoration on KS or NHL risk in PLWH on efficient cART, particularly whether the CD4/CD8 ratio provides additional information to the CD4 count, which is the usual immunological predictor for KS and NHL. As initiating cART with high CD4 count is becoming increasingly frequent in the era of early cART recommendations, a secondary analysis was conducted in PLWH with $CD4 \geq 500/mm^3$ at virological control [17].

METHODS

The COHERE in EuroCoord (www.cohere.org) is a European collaboration of cohorts of people living with HIV (PLWH) in routine clinical care. A detailed description of COHERE has been previously published [18, 19]. For the current project, data were merged in 2015 in COHERE in EuroCoord, and 27 European cohorts provided data from 149 028 PLWH aged ≥ 16 years.

INCLUSION CRITERIA AND DEFINITIONS

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected adults who were ≥ 16 years old, initiated cART between 1 January 2000 (when cART became available in all parts of Europe) and 31 December 2014, and achieved virological control within 9 months following cART initiation were included. Virological control was defined as the first plasma HIV-1 RNA ≤ 500 copies/mL. We used a threshold at 500 copies/mL to account for the heterogeneity of the limit of detection used in methods measuring plasma HIV-1 RNA during the study period and between participating cohorts. At least one CD4/CD8 measurement was required within 6 months after virological control. Cohorts were eligible if CD8 count measurements were reported for $\geq 70\%$ of blood samples used to measure the CD4 count, to avoid the selection of populations where CD8 measurements would have been performed for medical reason, which could have led to a selection bias. Overall, 20 of the 27 participating cohorts COHERE were selected.

For both the main and secondary analyses, the baseline was defined as the time of the first CD4/CD8 ratio measurement within 6 months after virological control. In the secondary analysis, the CD4 count of the first ratio measurement had to be $\geq 500/mm^3$. PLWH with a diagnosis of KS or NHL at baseline or before were excluded.

Statistical Analyses

Continuous variables are expressed as medians and interquartile ranges (IQR) and categorical variables as counts and percentages.

We used separate Cox analyses stratified by cohort, to identify factors associated with KS or NHL risk in the study population. Follow-up was censored at the date of patient's last clinic visit.

Sociodemographic characteristics, baseline characteristics, and immunovirological factors were included in univariable analyses. (i) Sociodemographic characteristics were age at baseline and a composite variable combining sex, HIV exposure risk, and geographical origin, consisting of 6 categories: men who have sex with men (MSM) regardless of geographical

origin, intravenous drug users (IDU) regardless of geographical origin, sub-Saharan women, heterosexual sub-Saharan men, non-sub-Saharan women, and heterosexual non-sub-Saharan men. (ii) Baseline characteristics were clinical Center for Disease Control and Prevention (CDC) stage C, hepatitis B virus (HBV) coinfection (defined by positive hepatitis B surface [HBs] antigen), hepatitis C virus (HCV) coinfection (defined by positive anti-HCV immunoglobulin G [IgG] antibodies), and calendar period of cART introduction (2000–2004; 2005–2009; 2010–2014). (iii) Immunovirological factors were CD4 count, CD8 count, CD4/CD8 ratio, and virological failure. These factors were considered as time-dependent variables for the analyses. To that end, time was divided into successive 6-month periods during the first 3 years of follow-up and 12-month periods thereafter. Indeed, after 3 years of follow-up, the time between visits was >6 months for 25% of PLWH. For each period, we used the first value of the CD4/CD8 ratio, corresponding CD4 and CD8 counts, and maximal plasma HIV-1 RNA value. Virological failure was defined as plasma HIV-1 RNA > 500 copies/mL.

We analyzed the CD4/CD8 ratio, CD4 count, and CD8 count as continuous variables, using spline transformations, in order to capture nonlinear associations with KS or NHL risk. The knots for the restricted cubic splines were positioned by default, using Harrell recommended percentiles [20, 21]. We used tertiles of 0.43, 0.64, 0.91 for the CD4/CD8 ratio; 404, 536, 700/mm³ for the CD4 count; and 621, 854, 1165/mm³ for the CD8 count, in the main analysis. For the secondary analysis, tertiles were 0.55, 0.79, 1.10 for the CD4/CD8 ratio; 568, 704, 881/mm³ for the CD4 count; and 669, 916, 1246/mm³ for the CD8 count. Other knots based on clinical cutoffs were also tested and gave similar results.

Three models were tested to better understand the impact of immune factors on KS and NHL risk. The first (MV1) was adjusted for the CD4/CD8 ratio, the second (MV2) for both CD4 count and CD8 count, and the third (MV3) for both the CD4/CD8 ratio and CD4 count. All 3 models were additionally adjusted for variables with a univariable *P* value < .20, namely, age at baseline, sex, group of HIV exposure risk, origin, calendar period of cART introduction, and virological failure. A *P*-value < .05 was considered significant. Akaike's information criterion (AIC) was used to compare the fit of the 3 statistical models: the lower the AIC value, the better the fit. A secondary analysis was conducted in PLWH with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline. To test the robustness of our results in PLWH without virological failure, post hoc analyses were performed with censored follow-up not only at patient's last clinic visit but also at virological failure. Other post hoc analyses restricted to patients starting cART from 2005, where the limit of HIV-RNA assay was 50 copies/mL or lower in 99% of measurements, were carried out to evaluate the impact of low viremia (50–500 copies/mL) on KS/NHL risks.

SAS statistical software version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina, USA) was used for all analyses.

RESULTS

Study Population

Overall, 56 708 PLWH from 20 cohorts in 12 countries (France, Austria, Greece, the Netherlands, Germany, Italy, Spain, Denmark, Switzerland, Belgium, Sweden, and United Kingdom) were eligible for the current analyses. Figure 1 shows the study flowchart. The main reasons for excluding patients were being enrolled in cohorts where CD8 count measurements were recorded in <70% of samples used for CD4 count measurements (*n* = 21 024), having started cART before 2000 (*n* = 36 126), and achieving virological control after 9 months following cART introduction (*n* = 21 127). In addition, 1600 PLWH with a KS or NHL diagnosis at baseline or before were excluded.

Baseline characteristics are shown in Table 1. Overall, 27 540 (49%) were MSM, and 14 259 (25%) were women. Most PLWH were of European origin or from other western countries (including Australia and New Zealand) (*n* = 39 002; 69%), whereas 8461 (15%) were of sub-Saharan origin. The median time from cART introduction to baseline was 2.5 months (IQR = 1.2–4.0). At baseline, participants had a median CD4 count of 414/mm³ (IQR = 296–552), a median CD8 count of 936/mm³ (IQR = 670–1304), and a median CD4/CD8 ratio of 0.43 (IQR = 0.28–0.65). Only 8% of the study population had a CD4/CD8 ratio ≥ 1, whereas 59% had a very low CD4/CD8 ratio (<0.5) at baseline, and 19 133 (34%) PLWH had a CD4 count of ≥500/mm³.

Overall, participants were followed up for a median of 59 (IQR = 30–96) months from baseline, accounting for 307 700 person-years (py). The median number of CD4 count, CD8 count, and CD4/CD8 ratio measurements per patient were 15 (8–25), 14 (7–24), and 14 (7–24), respectively. The cumulative incidence of CD4/CD8 ratio restoration ≥ 1 from baseline was 28% (95% confidence interval [CI] 27–28) at 2 years and 45% (95% CI 44–46) at 5 years. The corresponding cumulative incidence among PLWH with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline, was 46% (95% CI 45–47) and 63% (95% CI 62–64), respectively.

A total of 221 KS and 187 NHL were diagnosed after baseline, corresponding to incidence rates of 72/100 000 py (95% CI 55–89) for KS and 61/100 000 py (95% CI 46–76) for NHL. KS were diagnosed 9 (IQR = 2–37) months after baseline, whereas NHL diagnoses occurred 18 (IQR = 7–42) months after baseline. KS and NHL occurred in the context of virological failure for 33/221 (15%) and 23/187 (12%) PLWH, respectively.

The secondary analysis included 19 133 PLWH-1 with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline, of whom 65 presented with KS and 50 with NHL. KS and NHL occurred in the context of virological failure for 14 (21%) and 11 (22%) PLWH, respectively.

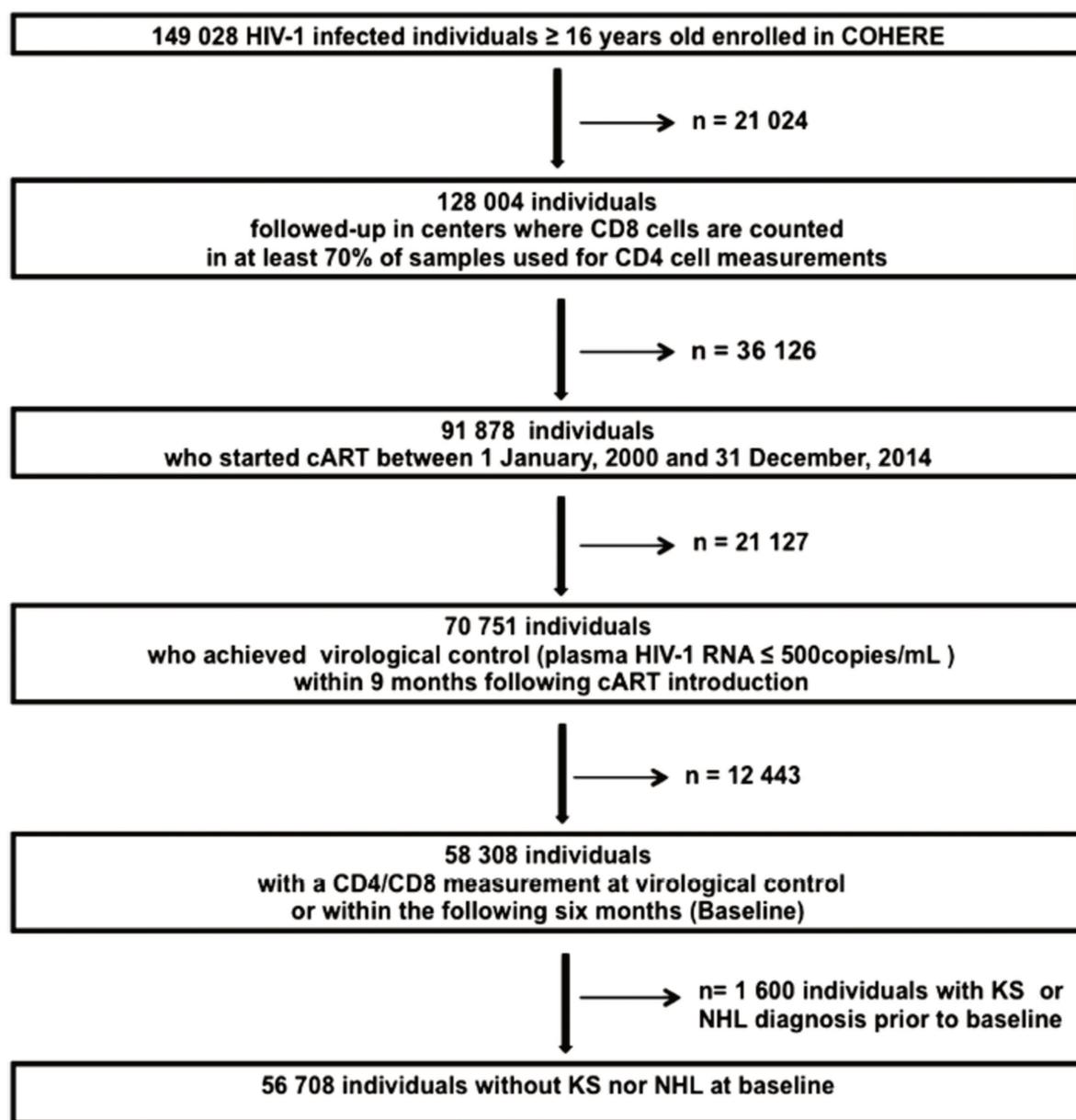


Figure 1. Study flow-chart. Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; COHERE, Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe; HIV-1, human immunodeficiency virus type 1; KS, Kaposi sarcoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

Factors Associated With the Risk of Kaposi Sarcoma (Table 2)

Immunovirological factors associated with KS risk in the 3 different multivariable models MV1, MV2, and MV3 are presented in Table 2. Virological failure was the strongest factor associated with KS risk in all 3 models, with a nearly 3-fold higher risk.

In MV1, adjusted for CD4/CD8 ratio as the only immune factor, the lower the CD4/CD8 ratio the higher the KS risk (hazard ratio [HR] from 1.25 for PLWH-1 with CD4/CD8 = 0.8, to 2.56 for those with CD4/CD8 = 0.3, when compared to CD4/CD8 = 1).

In MV2, which included the CD4 and CD8 counts separately, without the CD4/CD8 ratio, both immune parameters (low CD4 counts and high CD8 counts) were independently associated with KS risk.

MV3 was adjusted for both CD4 count and CD4/CD8 ratio and confirmed independent associations of both parameters with KS risk: CD4 restoration was associated with decreased KS risk, even for CD4 > 500/mm³ (HR = 1.57 when CD4 = 350/mm³ to HR = 0.71 when CD4 = 650/mm³, when comparing to CD4 = 500/mm³). Furthermore, the CD4/CD8 ratio was gradually associated with KS risk (HR from 1.18 in PLWH with CD4/CD8 = 0.8, to 2.02 for those with CD4/CD8 = 0.3, when comparing to CD4/CD8 = 1). According to the AIC value, MV3 was the most accurate model (Table 2).

Other independent factors associated with higher KS risk were being MSM and being older (Supplementary Table 1).

In PLWH with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline, the inverse association between CD4/CD8 ratio and KS risk was stronger

Table 1. Characteristics of the Study Population at Baseline^a (n = 56 708 PLWH)

Characteristics ^b	
Age (years)	38 (32–45)
Sex, HIV exposure risk, geographical origin	
MSM	27 540 (49)
Intravenous drug users	3015 (5)
Sub-Saharan women	5770 (10)
Non-sub-Saharan women	7690 (13)
Heterosexual sub-Saharan men	2691 (5)
Heterosexual non-sub-Saharan men	10 002 (18)
HBs antigen (n missing = 25 000)	
Negative	30 230 (95)
Positive	1478 (5)
Anti-HCV IgG (n missing = 25 397)	
Negative	27 285 (87)
Positive	4026 (13)
Clinical CDC stage C	7776 (14)
CD4 count (/mm ³)	
<200	6133 (11)
200–350	14 073 (25)
350–500	17 369 (30)
500–650	10 782 (19)
≥650	8351 (15)
CD8 count (/mm ³)	
<1000	31 354 (55)
1000–2000	21 844 (39)
≥2000	3510 (6)
CD4/CD8 ratio	
<.3	16 036 (28)
.3–.5	17 759 (31)
.5–.8	14 388 (26)
.8–1.0	3980 (7)
≥1.0	4545 (8)
Calendar period of cART introduction	
2000–2004	16 924 (30)
2005–2009	24 333 (43)
2010 or later	15 451 (27)

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HBs antigen, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IgG, immunoglobulin G; MSM, men who have sex with men; PLWH, people living with human immunodeficiency virus.

^aBaseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within 6 months following virological control.

^bResults are expressed as median (interquartile range) or n (%).

than that observed in the entire study population. This is illustrated by **Figure 2A** (overall analysis) and **Figure 2B** (analysis restricted to PLWH with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline) showing the impact of CD4/CD8 ratio on KS risk according to the most accurate model adjusted for both CD4 and CD4/CD8 ratio (MV3).

Factors Associated With the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma (Table 3)

As observed with KS, virological failure was strongly associated with NHL risk, with a 2-fold higher risk in all multivariable models.

Contrary to KS, the CD4/CD8 ratio did not add supplementary predictive information to the CD4 count for NHL risk. However, MV2 showed that NHL risk strongly increased when the absolute CD8 count was very high (HR from 1.61 for CD8 = 2000/mm³, to 3.14 for CD8 = 3000/mm³, compared to CD8 = 1000/mm³). According to the AIC, MV2, adjusted for both CD4 count and CD8 count, was the most accurate model (**Table 3**).

Other independent factors associated with higher NHL risk were being older and male sex (**Supplementary Table 1**).

In PLWH with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline, the positive association between CD8 count and NHL risk was stronger than that observed for the entire study population. This is illustrated by **Figure 3A** (overall analysis) and **Figure 3B** (analysis restricted to PLWH with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline), showing the impact of CD8 count on NHL risk, according to the most accurate model adjusted for both CD4 count and CD8 count (MV2).

Post hoc Analyses

When the follow-up of PLWH was censored at virological failure, similar associations were found between the CD4/CD8 ratio and KS risk, and between CD8 count and NHL risk (**Supplementary Table 2**). Analyses restricted to PLWH starting cART from 2005 showed no impact of low viremia (50–500 copies/mL) on KS/NHL risks (**Supplementary Table 3**).

DISCUSSION

In this large European clinical cohort collaboration, we observed a differential impact of the CD4/CD8 ratio on KS or NHL risk, both AIDS-defining cancers. A low CD4/CD8 ratio was associated with KS risk, even after adjustment for CD4 count and viral load. In contrast, the CD4/CD8 ratio was not associated with NHL risk after adjustment for CD4 count, whereas very high CD8 counts (≥2000/mm³) were strongly associated with NHL risk. As for other HIV-related morbidities, virological failure was strongly associated with both KS and NHL risks [3, 13].

Secondary analyses conducted in the subgroup of PLWH with CD4 ≥ 500/mm³ at baseline showed a stronger association of both the CD4/CD8 ratio for KS risk and the CD8 count for NHL risk.

Strength and Limitations

This is the first study to evaluate the impact of the CD4/CD8 ratio on the risk of AIDS-defining cancers. This analysis, based on a large cohort collaboration with a long-term follow-up, allowed the study of rare events separately, in the setting of efficient cART and CD4 ≥ 500/mm³. Our findings confirmed the importance of studying cancers separately, because the association between CD4/CD8 ratio and cancer risk differed between the 2. Limitations included the absence of information on KS clinical presentation, NHL histological subtypes,

Table 2. Immune-Virological Factors Associated With the Risk of Kaposi Sarcoma: Multivariable Cox Analyses

	Primary Analysis in the Whole Study Population (n = 56 708 PLWH, n = 221 incident KS)			Secondary Analysis in PLWH With CD4 ≥ 500/mm ³ at Baseline ^a (n = 19 133 PLWH, n = 65 incident KS)
	MV1 ^b AIC = 3419	MV2 ^b AIC = 3402	MV3 ^b AIC = 3393	MV3 ^b
	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
CD4/CD8 ratio^c from baseline^a				
CD4/CD8 = 1.5	.72 (.51–1.02)	Not included in the model	.80 (.56–1.10)	.60 (.31–1.16)
CD4/CD8 = 1.2	.85 (.73–.99)		.88 (.76–1.03)	.78 (.58–1.05)
CD4/CD8 = 1	1		1	1
CD4/CD8 = .8	1.25 (1.05–1.49)		1.18 (.98–1.42)	1.38 (1.00–1.91)
CD4/CD8 = .5	1.87 (1.28–2.69)		1.64 (1.10–2.45)	2.35 (1.33–4.14)
CD4/CD8 = .3	2.56 (1.68–3.92)		2.02 (1.23–3.31)	3.27 (1.60–6.56)
CD4 count^c (/mm³) from baseline^a				
CD4 = 350/mm ³	Not included in the model	1.78 (1.25–2.53)	1.57 (1.09–2.25)	1.81 (1.04–3.14)
CD4 = 500/mm ³		1	1	1
CD4 = 650/mm ³		.63 (.49–.82)	.71 (.54–.94)	.77 (.44–1.36)
CD4 = 800/mm ³		.54 (.32–.93)	.68 (.39–1.20)	.49 (.22–1.09)
CD4 = 1000/mm ³		.54 (.28–1.01)	.74 (.38–1.45)	.33 (.11–.97)
CD8 count^c (/mm³) from baseline^a				
CD8 = 300/mm ³	Not included in the model	1.01 (.76–1.35)	Not included in the model	Not included in the model
CD8 = 500/mm ³		1		
CD8 = 800/mm ³		1.22 (.89–1.66)		
CD8 = 1000/mm ³		1.33 (.97–1.83)		
CD8 = 1200/mm ³		1.43 (1.02–1.99)		
CD8 = 1600/mm ³		1.58 (1.07–2.32)		
CD8 = 2000/mm ³		1.67 (1.10–2.53)		
Virological failure^d from baseline^a	3.11 (2.13–4.52)	2.88 (1.98–4.19)	2.77 (1.90–4.06)	2.69 (1.31–5.29)

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; CI, confidence interval; KS, Kaposi sarcoma; MV1, multivariable analysis 1; MV2, multivariable analysis 2; MV3, multivariable analysis 3; PLWH, people living with human immunodeficiency virus.

^aBaseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within 6 months following virological control.

^bMV1 was adjusted for the CD4/CD8 ratio, MV2 was adjusted for both CD4 and CD8 counts, and MV3 was adjusted for both the CD4/CD8 ratio and CD4 count. All 3 models were additionally adjusted for variables with a univariable *P* value < .20: age at baseline, sex, group of human immunodeficiency virus (HIV) exposure risk, origin, calendar period of combination antiretroviral therapy (cART) introduction, and virological failure^d. Virological failure^d, CD4 count, CD8 count, and CD4/CD8 ratio were considered as time-dependent variables from baseline. All analyses were stratified by cohort.

^cCD4 count, CD8 count, and CD4/CD8 ratio were modeled using spline transformations.

^dVirological failure is defined as plasma human immunodeficiency virus type 1(HIV-1) RNA > 500 copies/mL after baseline^a.

and viral serostatus associated with NHL (ie, EBV, HHV-8, HTLV-1), precluding analyses according to these parameters. Evaluating the association between CD4/CD8 ratio and the risk of immune reconstitution inflammatory syndrome was limited because baseline started close to 3 months after cART introduction, and most unmasking IRIS events occur within this time frame.

Kaposi Sarcoma

Despite large cART-related declines in KS incidence over time, a higher KS risk persists in PLWH than in the general population, especially for MSM and PLWH from sub-Saharan Africa, among whom HHV-8 seroprevalence is elevated [3, 15, 22, 23]. Nevertheless, the clinical context in which KS occurs has considerably changed during the effective cART era. A growing proportion of KS is diagnosed among patients on cART, with

higher CD4 counts and/or suppressed viremia, showing different clinical presentations [24].

A previous study of effectively treated PLWH showed KS to be associated with an increased frequency of T cells with immunosenescent phenotypes and lower frequencies of naive T cells [25]. The mechanisms linking immune activation to KS include pro-inflammatory cytokines present in KS microenvironment and involved in the stimulation of angiogenic KS lesions. The KS microenvironment is characterized by inflammatory cellular infiltrates and low T-cell infiltrates, and is associated with very low anti-HHV8 CD8 T-cell responses in peripheral blood [26, 27]. Although the link between immune activation and KS development might be bidirectional, our findings suggest that HIV-related immune activation, reflected by CD4/CD8 ratio, may contribute to KS development in PLWH on efficient cART.

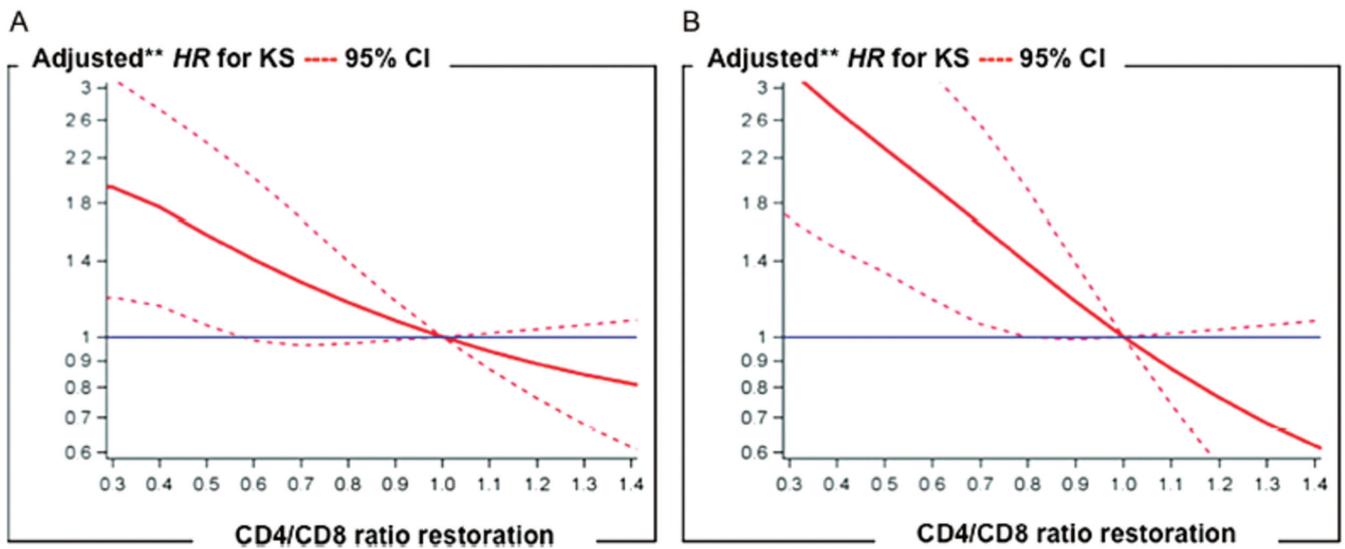


Figure 2. Effect of the CD4/CD8 ratio restoration on KS risk, in the whole study population (A) and in PLWH with CD4 \geq 500/mm³ at baseline* (B). Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; KS, Kaposi sarcoma; PLWH, people living with human immunodeficiency virus. *Baseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within six months following virological control. **Plots of computed HR from multivariable Cox analysis adjusted for age, sex, group of human immunodeficiency virus (HIV) exposure risk, origin, calendar period of cART introduction, virological failure, CD4 count (multivariable analysis 3 [MV3]). Virological failure, CD4 count, and CD4/CD8 ratio were considered as time-dependent variables from baseline. CD4 count and CD4/CD8 ratio were modeled using spline transformations.

Non-Hodgkin Lymphoma

Efficient cART have reduced the risk of NHL and induced substantial shift in the subtypes of lymphoma observed in PLWH [24, 28]. Higher risks of NHL in PLWH on cART may be due to persistent low-level HIV replication on cART, resulting in chronic B-cell activation and promoting oncogenic mutations and translocations, leading to lymphomagenesis [29, 30]. Moreover, persistence of an HIV latent reservoir may also influence NHL risk, the HIV proteins promoting B-cell clonogenicity [31].

Here the CD4/CD8 ratio did not add supplementary predictive information to the CD4 count for NHL risk. Nevertheless, the highest CD8 counts (\geq 2000/mm³) were associated with elevated NHL risk. Only one nested case-control study has evaluated CD8 counts before NHL diagnosis in PLWH on cART, in which there was a greater decline in CD8 counts during the last 2 years preceding NHL diagnosis than that observed in controls ($-184/\text{mm}^3$ vs $-19/\text{mm}^3$) [32]. Absolute CD8 counts were not reported.

Other studies reported elevated levels of immune activation markers several years before NHL diagnosis, suggesting that immune activation likely plays a key role in NHL development [33, 34]. In addition, cytotoxic T cells, particularly activated CD8 T cells, are markedly elevated in diffuse large B-cell lymphoma, a major subtype among HIV-associated NHL [28]. Furthermore, HHV-8 during multicentric Castelman disease and EBV induce high virus-specific CD8 T-cell responses [35]. Such strong stimulation before cell proliferation may explain the positive association between high CD8 counts and NHL risk.

PLWH With CD4 \geq 500/mm³

Early cART recommendations have resulted in changes in the characteristics of the HIV population, with a growing proportion of PLWH with CD4 \geq 500/mm³ [22, 24]. CD4/CD8 ratio restoration remains difficult in this population because of persisting high CD8 counts [36–38]. It has been reported that 25% of PLWH starting cART with CD4 \geq 500/mm³ still had CD8 $>$ 1000/mm³ after 8 years of suppressive cART [38]. As previously shown, we confirmed that a large proportion (37%) of PLWH with CD4 \geq 500/mm³ at baseline still had a CD4/CD8 $<$ 1 after 5 years of suppressed viremia [39].

The association of a low CD4/CD8 ratio with morbidity has already been reported in subjects with CD4 \geq 500/mm³, and maintaining a low CD4/CD8 ratio was associated with CD8 T-cell activation [10]. Moreover, a CD8 count above 1000/mm³ may be a predictor of new AIDS-defining events among PLWH with CD4 $>$ 500/mm³ [40]. In our study, the CD4/CD8 ratio and CD8 count appeared to be particularly relevant markers in the context of high CD4 \geq 500/mm³ to identify patients with increased risk of developing KS and NHL.

CONCLUSION

HIV-related morbidities still occur in PLWH despite suppressed viremia and relative immune restoration. Thus, biomarkers other than the traditional predictive CD4 count may be useful to identify the subset of individuals with a higher risk of morbidities. Previous studies have shown that the CD4/CD8 ratio may help to better monitor immune restoration and identify PLWH with a higher risk of non-AIDS-defining events, despite efficient cART. Here we showed that PLWH

Table 3. Immune-Virological Factors Associated With the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: Multivariable Cox Analyses

	Primary Analysis in the Whole Study population (n = 56 708 PLWH, n = 187 incident NHL)			Secondary Analysis in PLWH With CD4 ≥ 500/mm ³ at Baseline ^a (n = 19 133 PLWH, n = 50 incident NHL)
	MV1 ^b AIC = 2819	MV2 ^b AIC = 2770	MV3 ^b AIC = 2772	MV2 ^b
	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
CD4/CD8 ratio^c from baseline^a				
CD4/CD8 = 1.5	.92 (.69–1.21)	Not included in the model	.90 (.66–1.23)	Not included in the model
CD4/CD8 = 1.2	.95 (.84–1.08)		.96 (.83–1.11)	
CD4/CD8 = 1	1		1	
CD4/CD8 = .8	1.07 (.91–1.27)		1.04 (.87–1.24)	
CD4/CD8 = .5	1.41 (.97–2.04)		1.24 (.84–1.83)	
CD4/CD8 = .3	2.25 (1.45–3.49)		1.53 (.93–2.52)	
CD4 count^c (/mm³) from baseline^a				
CD4 = 350/mm ³	Not included in the model	1.26 (.87–1.84)	1.21 (.83–1.76)	3.15 (1.53–6.52)
CD4 = 500/mm ³		1	1	1
CD4 = 650/mm ³		.66 (.47–.94)	.70 (.49–1.00)	.47 (.23–.94)
CD4 = 800/mm ³		.49 (.25–.95)	.56 (.28–1.11)	.38 (.15–.96)
CD4 = 1000/mm ³		.76 (.42–1.38)	.92 (.47–1.79)	.50 (.21–1.21)
CD8 count^c (/mm³) from baseline^a				
CD8 = 500/mm ³	Not included in the model	1.05 (.75–1.45)	Not included in the model	1.02 (.45–2.32)
CD8 = 1000/mm ³		1		1
CD8 = 1500/mm ³		1.19 (.90–1.56)		1.36 (.79–2.34)
CD8 = 2000/mm ³		1.61 (1.09–2.37)		2.29 (1.09–4.80)
CD8 = 2500/mm ³		2.28 (1.38–3.78)		3.36 (1.55–7.29)
CD8 = 3000/mm ³		3.14 (1.58–6.22)		5.28 (2.17–12.83)
Virological failure ^d from baseline ^a	2.23 (1.39–3.58)	1.99 (1.22–3.23)	1.99 (1.22–3.25)	1.94 (.90–4.17)

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MV1, multivariable analysis 1; MV2, multivariable analysis 2; MV3, multivariable analysis 3; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PLWH, people living with human immunodeficiency virus.

^aBaseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within 6 months following virological control.

^bMV1 was adjusted for the CD4/CD8 ratio, MV2 for both CD4 and CD8 counts, and MV3 for both the CD4/CD8 ratio and CD4 count. All 3 models were additionally adjusted for variables with a univariable *P* value < .20: age at baseline, sex, group of human immunodeficiency virus (HIV) exposure risk, origin, calendar period of combination antiretroviral therapy (cART) introduction, and virological failure^d. Virological failure^d, CD4 count, CD8 count, and CD4/CD8 ratio were considered as time-dependent variables from baseline. All analyses were stratified by cohort.

^cCD4 count, CD8 count, and CD4/CD8 ratio were modeled using spline transformations.

^dVirological failure is defined as plasma human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA > 500 copies/mL after baseline^a.

with low CD4/CD8 ratios or high CD8 counts, despite efficient cART, had a higher risk of developing KS and NHL, respectively, and that these markers, routinely assessed and easily available, may be particularly relevant in PLWH with CD4 ≥ 500/mm³. Closer clinical monitoring could be beneficial for PLWH with persisting low ratios despite efficient cART. However, further studies are needed to clarify the impact of the CD4/CD8 ratio on the risk of other HIV-related diseases, to know which specific preventives measures could be implemented.

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

Acknowledgments. We would like to thank Fabrice Carrat and Clovis Lusivika Zinga (Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint-Antoine, Unité de Santé Publique, Paris, France) for their help with the analysis.

Financial support. The COHERE study group has received unrestricted funding from: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS), France; HIV Monitoring Foundation, The Netherlands; and the Augustinus Foundation, Denmark. The research leading to these results has received funding from the European Union Seventh Framework Programme (grant number FP7/2007–2013) under EuroCoord grant agreement number 260694. A list of the funders of the participating cohorts can be found at www.COHERE.org.

Potential conflicts of interest. F. C. reports personal fees from Gilead France, personal fees from Janssen France, outside the submitted work. L. W. reports personal fees from Merck Sharp Dhome (MSD), other from ViiV Healthcare, outside the submitted work. A. W. reports personal fees, honoraria, and speaker fees from Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen, and MSD; and research grants paid to institution from Janssen,

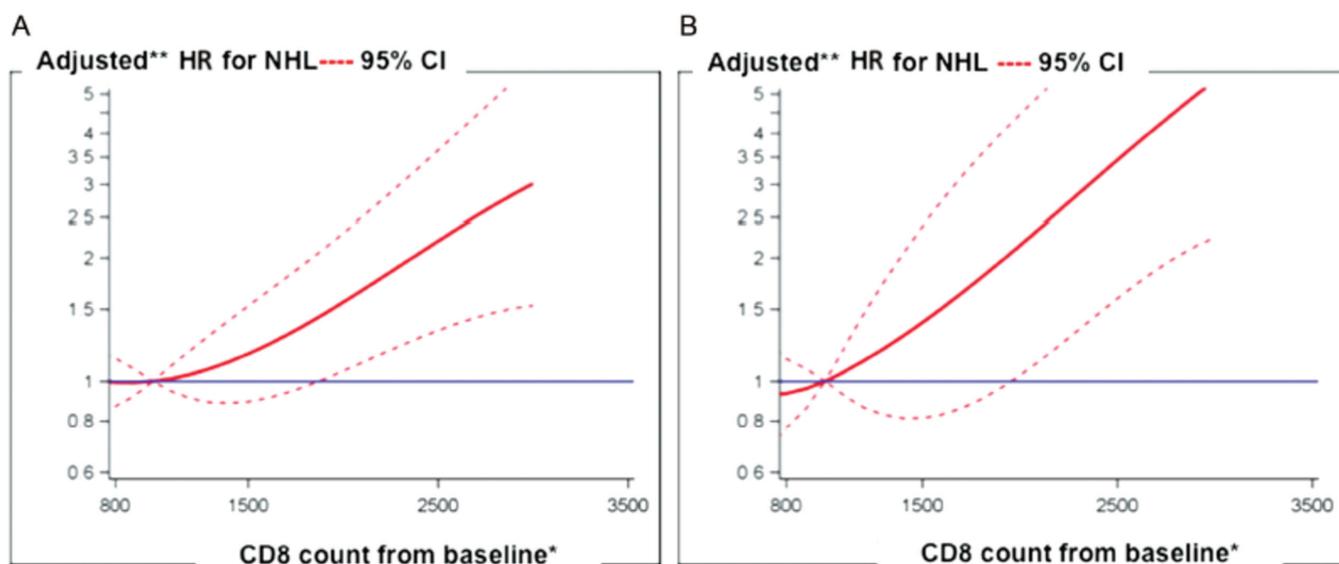


Figure 3. Effect of CD8 counts on NHL risk, in the whole study population (A) and in PLWH with CD4 \geq 500/mm³ at baseline* (B). Abbreviations: cART, combination anti-retroviral therapy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PLWH, people living with human immunodeficiency virus. *Baseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within 6 months following virological control. **Plots of computed HR from multivariable Cox analysis adjusted for age, sex, group of human immunodeficiency virus (HIV) exposure risk, origin, calendar period of cART introduction, virological failure, CD4 count (multivariable analysis 2 [MV2]). Virological failure, CD4 count, and CD8 count were considered as time-dependent variables from baseline. CD4 count and CD8 count were modeled using spline transformations.

ViiV Healthcare, Gilead Sciences, BMS, and MSD, outside the submitted work. J. M. M. reports grants (IDIBAPS during 2017–21) and personal fees from AbbVie, Angelini, Contrafect, Cubist, Genentech, Gilead Sciences, Jansen, Medtronic, MSD, Novartis, Pfizer, and ViiV Healthcare, outside the submitted work. F. B. reports grants from Janssen, personal fees from ViiV Healthcare, Gilead, MSD, Janssen, outside the submitted work. P. R. reports grants from Gilead Sciences, grants from ViiV Healthcare, grants from Merck & Co, other from Gilead Sciences, Scientific Advisory Board participation, and honorarium paid to institution from ViiV Healthcare, Merck & Co, and Teva Pharmaceutical Industries, outside the submitted work. N. T. reports personal fees and other from Gilead, other from ViiV, personal fees, and other from Merck, outside the submitted work. L. M. reports grants from ANRS during the conduct of the study. C. B. reports personal fees from AbbVie, Gilead, Janssen, MSD, ViiV, grants from NEAT ID, Dt. Leberstiftung, DZIF, Hector Stiftung, outside the submitted work. A. A. reports grants, personal fees, and nonfinancial support from Gilead Sciences Inc, grants and personal fees from Janssen Cilag, grants, personal fees, and nonfinancial support from ViiV Healthcare, grants, and personal fees from MSD, outside the submitted work. L. W. reports grants from ANRS, during the conduct of the study. D. C. reports personal fees from Merck Switzerland, grants and personal fees from Janssen France, personal fees from Gilead France, grants and personal fees from MSD France, outside the submitted work. All other authors report no potential conflicts. 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.

Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord

Steering Committee—Contributing Cohorts: Ali Judd (AALPHI), Robert Zangerle (AHIVCOS), Giota Touloumi (AMACS), Josiane Warszawski (ANRS CO1 EPF/ANRS CO11 OBSERVATOIRE EPF), Laurence Meyer (ANRS CO2 SEROCO), François Dabis (ANRS CO3 AQUITAINE), Murielle Mary Krause (ANRS CO4 FHDH), Jade Ghosn (ANRS CO6 PRIMO), Catherine Lepout (ANRS CO8 COPILOTE), Linda Wittkop (ANRS CO13 HEPAVIH), Peter Reiss (ATHENA), Ferdinand Wit

(ATHENA), Maria Prins (CASCADE), Heiner Bucher (CASCADE), Diana Gibb (CHIPS), Gerd Fätkenheuer (Cologne-Bonn), Julia Del Amo (CoRIS), Niels Obel (Danish HIV Cohort), Claire Thorne (ECS, NSHPC), Amanda Mocroft (EuroSIDA), Ole Kirk (EuroSIDA), Christoph Stephan (Frankfurt), Santiago Pérez-Hoyos (GEMES-Haemo), Osamah Hamouda (German ClinSurv), Barbara Bartmeyer (German ClinSurv), Nikoloz Chkhartishvili (Georgian National HIV/AIDS), Antoni Noguera-Julian (CORISPE-cat), Andrea Antinori (ICC), Antonella d'Arminio Monforte (ICONA), Norbert Brockmeyer (KOMNET), Luis Prieto (Madrid PMTCT Cohort), Pablo Rojo Conejo (CORISPES-Madrid), Antoni Soriano-Aranda (NENEXP), Manuel Battegay (SHCS), Roger Kouyos (SHCS), Cristina Mussini (Modena Cohort), Jordi Casabona (PISCIS), Jose M. Miró (PISCIS), Antonella Castagna (San Raffaele), Deborah Konopnick (St. Pierre Cohort), Tessa Goetghebuer (St Pierre Paediatric Cohort), Anders Sönnnerborg (Swedish InfCare), Carlo Torti (The Italian Master Cohort), Caroline Sabin (UK CHIC), Ramon Teira (VACH), Myriam Garrido (VACH), David Haerry (European AIDS Treatment Group).

Executive Committee: Stéphane de Wit (Chair, St. Pierre University Hospital), Jose M^a Miró (PISCIS), Dominique Costagliola (FHDH), Antonella d'Arminio-Monforte (ICONA), Antonella Castagna (San Raffaele), Julia del Amo (CoRIS), Amanda Mocroft (EuroSIDA), Dorthe Raben (Head, Copenhagen Regional Coordinating Centre), Geneviève Chêne (Head, Bordeaux Regional Coordinating Centre), Pediatric Cohort Representatives: Ali Judd, Pablo Rojo Conejo.

Regional Coordinating Centers: Bordeaux RCC: Diana Barger, Christine Schwimmer, Monique Termote, Linda Wittkop; Copenhagen RCC: Casper M. Frederiksen, Dorthe Raben, Rikke Salbøl Brandt.

Project Leads and Statisticians: Juan Berenguer, Julia Bohlius, Vincent Bouteloup, Heiner Bucher, Alessandro Cozzi-Lepri, François Dabis, Antonella d'Arminio Monforte, Mary-Anne Davies, Julia del Amo, Maria Dorrucci, David Dunn, Matthias Egger, Hansjakob Furrer, Marguerite Guiguet, Sophie Grabar, Ali Judd, Ole Kirk, Olivier Lambotte, Valérie Leroy, Sara Lodi, Sophie Matheron, Laurence Meyer, Jose M^a Miró, Amanda Mocroft, Susana Monge, Fumiyo Nakagawa, Roger Paredes, Andrew Phillips, Massimo Puoti, Eliane Rohner, Michael Schomaker, Colette Smit, Jonathan Sterne, Rodolphe Thiebaut, Claire Thorne, Carlo Torti, Marc van der Valk, Linda Wittkop.

References

1. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV* 2015; 2:e288–98.
2. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al; AGEHIV Cohort Study Group. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1787–97.
3. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, et al. 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* 2013; 57:1638–47.
4. Guihot A, Dentone C, Assoumou L, et al. Residual immune activation in combined antiretroviral therapy-treated patients with maximally suppressed viremia. *AIDS* 2016; 30:327–30.
5. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2014; 65:167–74.
6. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau P. Immune activation in the course of HIV-1 infection: causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Med* 2016; 17:89–105.
7. Bruno G, Saracino A, Monno L, Angarano G. The revival of an “old” marker: CD4/CD8 ratio. *AIDS Rev* 2017; 19:81–8.
8. Buggert M, Frederiksen J, Noyan K, et al. Multiparametric bioinformatics distinguish the CD4/CD8 ratio as a suitable laboratory predictor of combined T cell pathogenesis in HIV infection. *J Immunol* 2014; 192:2099–108.
9. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy JP. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc* 2015; 18:20052.
10. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* 2014; 10:e1004078.
11. Trickey A, May MT, Schommers P, et al; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). CD4:CD8 ratio and CD8 count as prognostic markers for mortality in human immunodeficiency virus-infected patients on antiretroviral therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clin Infect Dis* 2017; 65:959–66.
12. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al; IcoNa Foundation Study Group. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2015; 2:e98–106.
13. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV* 2017; 4:e67–73.
14. Hema MN, Ferry T, Dupon M, et al; ANRS CO 8 (APROCO/COPILOTE) study group. Low CD4/CD8 ratio is associated with non AIDS-defining cancers in patients on antiretroviral therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11:e0161594.
15. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017; 4:e495–504.
16. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, Hall HI, Jacobson E, Engels EA. Projected cancer incidence rates and burden of incident cancer cases in HIV-infected adults in the United States through 2030. *Ann Intern Med* 2018; 168:866–73.
17. Avila D, Althoff KN, Mugglin C, et al; IeDEA and ART Cohort Collaborations. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2014; 65:e8–16.
18. Chêne G, Phillips A, Costagliola D, et al. Cohort profile: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. *Int J Epidemiol* 2017; 46:797–97n.
19. Kjaer J, Ledergerber B. HIV cohort collaborations: proposal for harmonization of data exchange. *Antivir Ther* 2004; 9:631–3.
20. Harrell Jr FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. New York: Springer International Publishing AG, 2015.
21. Shepherd BE, Rebeiro PF; Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology. Brief report: assessing and interpreting the association between continuous covariates and outcomes in observational studies of HIV Using splines. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74:e60–3.
22. Cancer Project Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCoord. Changing incidence and risk factors for Kaposi sarcoma by time since starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of 21 European Cohort Studies. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1373–9.
23. AIDS-defining Cancer Project Working Group for IeDEA and COHERE in EuroCoord. Comparison of Kaposi sarcoma risk in human immunodeficiency virus-positive adults across 5 continents: a multiregional multicohort study. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1316–26.
24. Yanik EL, Achenbach CJ, Gopal S, et al. Changes in clinical context for Kaposi’s sarcoma and non-Hodgkin lymphoma among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol* 2016; 34:3276–83.
25. Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, et al. Immunosenescence is associated with presence of Kaposi’s sarcoma in antiretroviral treated HIV infection. *AIDS* 2013; 27:1735–42.
26. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol* 2008; 3:31.
27. Guihot A, Dupin N, Marcelin AG, et al. Low T cell responses to human herpesvirus 8 in patients with AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2006; 194:1078–88.
28. Carroll V, Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape. *Pathog Dis* 2015; 73:ftv044.
29. Achenbach CJ, Buchanan AL, Cole SR, et al; Centers for AIDS Research (CFAR) Network of Integrated Clinical Systems (CNICS). HIV viremia and incidence of non-Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1599–606.
30. Makgoeng SB, Bolanos RS, Jeon CY, et al. Markers of immune activation and inflammation, and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2:pkj082.
31. Dolcetti R, Ghoghini A, Caruso A, Carbone A. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? *Blood* 2016; 127:1403–9.
32. Hoffmann C, Schommers P, Wolf E, et al. CD4+ and CD8+ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma. *AIDS* 2016; 30:753–60.
33. Shepherd L, Borges AH, Harvey R, et al; EuroSIDA in EuroCOORD. The extent of B-cell activation and dysfunction preceding lymphoma development in HIV-positive people. *HIV Med* 2018; 19:90–101.
34. Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1303–14.
35. Guihot A, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Multicentric Castleman disease is associated with polyfunctional effector memory HHV-8-specific CD8+ T cells. *Blood* 2008; 111:1387–95.
36. Caby F; writing committee of the CD4+/CD8+ Ratio Working Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). CD4+/CD8+ ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2017; 31:1685–95.
37. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2015; 211:1726–34.
38. Gras L, May M, Ryder LP, et al; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Determinants of restoration of CD4 and CD8 cell counts and their ratio in HIV-1-positive individuals with sustained virological suppression on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 80:292–300.
39. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, et al. Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1297–303.
40. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, et al; Opportunistic Infections Working Group on behalf of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCOORD. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count ≥ 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1038–47.

3.6. Analyses supplémentaires

3.6.1. Facteurs non immuno-virologiques associés aux risques de Maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien

Le **tableau 5** présente les facteurs non immuno-virologiques, indépendamment associés aux risques de MK et de LNH, dans l'analyse principale. On observe que le fait d'être plus âgé et d'appartenir au groupe à risque de transmission « HSH », étaient associés à un risque plus élevé de MK. Pour les LNH, un âge élevé et le sexe masculin étaient associés à un risque plus élevé.

Tableau 5. Facteurs non immuno-virologiques associés aux risques de Maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien : Analyse multivariée par régression de Cox¹ (n = 56 708 PVVIH ; cas incidents : 221 MK et 187 NHL)

	Kaposi sarcoma analysis Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Non-Hodgkin lymphoma analysis Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Age at baseline ² (per 10-year increment)	1.20 (1.05-1.37)	1.32 (1.14-1.51)
Sex, HIV exposure risk, geographical origin		
Men who have sex with men	1	1
Intravenous drug users	0.20 (0.08-0.50)	0.90 (0.48-1.70)
Sub-Saharan women	0.45 (0.27-0.73)	0.47 (0.24-0.92)
Non-Sub-Saharan women	0.17 (0.09-0.33)	0.45 (0.26-0.77)
Heterosexual Sub-Saharan men	0.49 (0.26-0.91)	0.52 (0.22-1.22)
Heterosexual Non Sub-Saharan men	0.24 (0.15-0.38)	1.00 (0.68-1.48)
Calendar period of cART introduction		
2000-2004	1	1
2005-2009	0.85 (0.62-1.15)	1.42 (0.99-2.01)
2010 or later	0.74 (0.44-1.23)	1.32 (0.77-2.27)

Abbreviations: PLHIV, people living with human immunodeficiency virus; KS, Kaposi sarcoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; CI, confidence interval; cART, combination antiretroviral therapy.

¹Multivariable analysis was adjusted for both the CD4/CD8 ratio and CD4 count in KS analysis, and for both the CD4 count and CD8 count in NHL analysis. Both analyses were adjusted for virological failure (defined as plasma HIV-1 RNA > 500 copies/mL after baseline²) and stratified by cohort.

²Baseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within six months following virological control.

3.6.2. Analyses de sensibilité avec censure du suivi en cas d'échec virologique

Pour tester la robustesse des résultats chez les PVVIH en succès virologique, les mêmes analyses ont été réalisées en censurant le suivi des PVVIH en cas d'échec virologique ($CV > 500$ copies/mL après baseline), en plus de la censure appliquée à la date de la dernière visite clinique ou biologique. Les résultats sont présentés dans le **tableau 6**. Au total, 188 MK et 164 LNH ont été diagnostiqués après baseline, dont 51 MK et 39 NHL chez les PVVIH ayant des $CD4 \geq 500/mm^3$ au contrôle virologique.

Les résultats étaient similaires à ceux de l'analyse principale : Un ratio CD4/CD8 bas sous tARV était associé à une augmentation de risque de MK et ce, après ajustement sur le taux de CD4 ($HR = 2.04$, $IC_{95\%} = 1.18-3.55$, pour un ratio CD4/CD8 = 0.3, comparé aux PVVIH ayant un ratio CD4/CD8 = 1). On ne retrouvait pas d'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de LNH, après ajustement sur le taux de CD4, mais garder un taux de CD8 élevé exposait à un risque plus important de LNH ($HR = 3.21$, $IC_{95\%} = 1.61-6.40$, pour des CD8 = $2500/mm^3$, comparé aux PVVIH ayant un taux de CD8 à $1000/mm^3$). Comme dans l'analyse principale, chez les PVVIH ayant un taux de $CD4 \geq 500/mm^3$ au contrôle virologique, l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK, et celle entre le taux de CD8 et le risque de LNH, semblaient plus fortes ($HR = 3.68$, $IC_{95\%} = 1.58-8.55$, pour la MK, et $HR = 5.32$, $IC_{95\%} = 1.63-17.30$, pour les LNH).

Tableau 6. Facteurs immunologiques associés aux risques de MK et de LNH chez les PVVIH en succès virologique : Analyse multivariée par régression de Cox

	Kaposi sarcoma analyses		Non-Hodgkin lymphoma analyses	
	Primary analysis in the whole study population (n=56 708 PLWH, n=188 incident KS)	Secondary analysis in PLHIV with CD4 ≥ 500/mm ³ at baseline ¹ (n=19 133 PLWH, n=51 incident KS)	Primary analysis in the whole study population (n = 56 708 PLWH, n = 164 incident NHL)	Secondary analysis in PLHIV with CD4 ≥ 500/mm ³ at baseline ¹ (n = 19 133 PLWH, n = 39 incident NHL)
	Adjusted Hazard Ratio ² (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio ² (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio ² (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio ² (95% CI)
CD4/CD8 ratio³ from baseline¹				
CD4/CD8= 1.5	0.80 (0.55-1.16)	0.49 (0.22-1.06)	Not included in the model	Not included in the model
CD4/CD8= 1.2	0.89 (0.75-1.06)	0.71 (0.50-1.01)		
CD4/CD8= 1	1	1		
CD4/CD8= 0.8	1.16 (0.94-1.42)	1.49 (1.05-2.11)		
CD4/CD8= 0.5	1.60 (1.03-2.49)	2.67 (1.38-5.15)		
CD4/CD8= 0.3	2.04 (1.18-3.55)	3.68 (1.58-8.55)		
CD4 count³ (/mm³) from baseline¹				
CD4= 350/mm ³	1.60 (1.07-2.38)	2.99 (0.98-9.16)	1.36 (0.91-2.05)	3.49 (2.13-5.72)
CD4= 500/mm ³	1	1	1	1
CD4= 650/mm ³	0.74 (0.55-0.99)	1.03 (0.56-1.90)	0.72 (0.50-1.05)	0.69 (0.35-1.36)
CD4= 800/mm ³	0.83 (0.47-1.46)	0.82 (0.31-2.14)	0.59 (0.29-1.20)	0.74 (0.26-2.13)
CD4= 1000/mm ³	1.04 (0.51-2.12)	0.41 (0.12-1.42)	0.96 (0.50-1.84)	0.65 (0.21-1.97)
CD8 count³ (/mm³) from baseline¹				
CD8 = 500/mm ³	Not included in the model	Not included in the model	1.12 (0.77-1.65)	0.72 (0.25-2.05)
CD8 = 1000/mm ³			1	1
CD8 = 1500/mm ³			1.12 (0.83-1.51)	1.14 (0.61-2.15)
CD8 = 2000/mm ³			2.23 (1.16-4.28)	2.45 (1.07-5.61)
CD8 = 2500/mm ³			3.21 (1.61-6.40)	4.13 (1.77-9.64)
CD8 = 3000/mm ³			2.80 (0.61-12.82)	5.32 (1.63-17.30)

Abbreviations: PLWH, people living with human immunodeficiency virus; KS, Kaposi sarcoma; NHL, Non-Hodgkin lymphoma; AIC, Akaike information criterion; CI, confidence interval.

¹Baseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within six months following virological control.

²Multivariable analyses were adjusted for age at baseline, sex, group of HIV exposure risk, origin, calendar period of cART introduction and virological failure⁴. For KS, analyses were adjusted for CD4/CD ratio and CD4 count. For NHL, analyses were adjusted for CD4 count and CD8 count. Virological failure⁴, CD4 count, CD8 count and CD4/CD8 ratio were considered as time-dependent variables from baseline. All analyses were stratified by cohort.

³CD4 count, CD8 count and CD4/CD8 ratio were modeled using spline transformations. ⁴Virological failure is defined as plasma HIV-1 RNA > 500 copies/mL after baseline.

3.6.3. Analyses de sensibilité à partir de 2005 : Impact des virémies de bas niveau sur les risques de MK et LNH.

Enfin, d'autres analyses supplémentaires ont été réalisées, incluant les PVVIH initiant un premier tARV à partir de 2005, plutôt que 2000 comme dans l'analyse principale. En effet, à partir de cette période, le seuil de détection de quantification d'ARN VIH-1 plasmatique était de 50 copies/mL ou moins, pour 99% des mesures de CV, permettant d'évaluer l'impact d'une répllication virologique de bas niveau, entre 50 et 500 copies/mL, sur le risque de MK et de LNH. Comme le montrent les résultats présentés dans le **tableau 7**, il n'y avait pas d'impact d'une telle répllication virale sur les risques de MK et de LNH dans cette étude.

Tableau 7. Facteurs immuno-virologiques associés aux risques de MK et de LNH : Analyse multivariée régression de Cox analyses, prenant en compte les virémies de bas niveau entre 50 et 500 copies/mL à partir de 2005.

	Kaposi sarcoma analysis (n=39 784 PLHIV, n=116 incident KS)	Non-Hodgkin lymphoma analysis (n=39 784 PLHIV, n= 112 incident NHL)
	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
CD4/CD8 ratio³ from baseline¹		
CD4/CD8= 1.5	0.76 (0.55-1.07)	
CD4/CD8= 1.2	0.88 (0.75-1.02)	
CD4/CD8= 1	1	
CD4/CD8= 0.8	1.18 (0.98-1.42)	
CD4/CD8= 0.5	1.64 (1.10-2.46)	
CD4/CD8= 0.3	2.10 (1.29-3.42)	
CD4 count³ (/mm³) from baseline¹		
CD4= 350/mm ³	1.60 (1.12-2.28)	1.56 (1.01-2.40)
CD4= 500/mm ³	1	1
CD4= 650/mm ³	0.70 (0.54-0.91)	0.81 (0.53-1.23)
CD4= 800/mm ³	0.66 (0.39-1.13)	0.69 (0.32-1.53)
CD4= 1000/mm ³	0.72 (0.37-1.39)	0.94 (0.45-1.98)
CD8 count³ (/mm³) from baseline¹		
CD8= 500/mm ³		1.16 (0.75-1.82)
CD8= 1000/mm ³		1
CD8= 1500/mm ³		1.08 (0.76-1.55)
CD8= 2000/mm ³		1.84 (0.92-3.66)
CD8= 2500/mm ³		2.94 (1.40-6.14)
CD8= 3000/mm ³		3.06 (1.18-7.99)
Virological failure⁴ from baseline¹		
≤ 50 copies/mL	1	1
]50-500] copies/mL	0.89 (0.54-1.47)	0.61 (0.34-1.08)
> 500 copies/mL	2.26 (0.91-5.63)	2.26 (1.00-5.10)

Abbreviations: PLHIV, people living with human immunodeficiency virus; KS, Kaposi sarcoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; CI, confidence interval.

¹Baseline is the date of the first CD4/CD8 measurement within six months following virological control.

²Multivariable analyses were adjusted for variables with a univariable *p* value < 0.20: age at baseline, sex, group of HIV exposure risk, origin, calendar period of cART introduction and virological failure⁴. KS analysis was additionally adjusted for both the CD4/CD8 ratio and CD4 count, whereas NHL analysis was additionally adjusted for both CD4 and CD8 counts. Virological failure⁴, CD4 count, CD8 count and CD4/CD8 ratio were considered as time-dependent variables from baseline. All analyses were stratified by cohort.

³CD4 count, CD8 count and CD4/CD8 ratio were modeled using spline transformations. ⁴Virological failure is defined as plasma HIV-1 RNA > 50 copies/mL from baseline

CHAPITRE 4. Discussion générale

4.1. Synthèse

Les PVVIH traitées, même efficacement, présentent un état d'activation immunitaire plus important qu'en population générale, à l'origine de dysfonctions immunitaires favorisant le développement de complications cliniques [13,32–39]. Le taux de CD4 à lui seul reflète mal cet état d'activation immunitaire, et sa valeur pronostique est moins discriminante chez les PVVIH traitées ayant un taux de CD4 restauré, qui sont de plus en plus nombreuses [229]. Le ratio CD4/CD8 est un paramètre biologique disponible en routine, calculé systématiquement lors de la numération des CD4 et des CD8 dans le sang. Sa restauration sous tARV est plus lente que celle des CD4 du fait de la persistance des taux de CD8 élevés chez les PVVIH [126]. Le ratio CD4/CD8 est, par ailleurs, un bon reflet de l'activation immunitaire persistant sous tARV et a été associé au risque de survenue de certaines complications cliniques [47,49,51–53,57,59,60,65]. Cependant, les mécanismes de restauration du ratio CD4/CD8 et sa valeur pronostique clinique restent encore à préciser dans le contexte des PVVIH traitées.

Ainsi, mon travail de thèse a eu d'abord pour objectif d'estimer, chez les PVVIH traitées en France, l'incidence cumulée de la restauration du ratio CD4/CD8 (≥ 1) sous tARV au long cours, et d'identifier les facteurs associés à cette restauration. Dans un second temps, il s'est agi, dans ce même contexte de tARV au long cours, d'évaluer la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 pour les risques de maladie de Kaposi et de lymphome non Hodgkinien, pathologies malignes classant SIDA, encore parmi les cancers les plus fréquents chez les PVVIH [67,71,155]. J'ai pu montrer qu'après 8 ans de tARV, moins d'un tiers de PVVIH restaurait le ratio CD4/CD8. Les facteurs associés à cette restauration étaient l'introduction précoce d'un tARV (en primo-infection ou à un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$), un taux de CD8 bas, l'introduction d'un tARV à une période récente, et dans une moindre mesure le fait d'initier un tARV par une combinaison comprenant un INNTI (versus IP), la rapidité du contrôle virologique et enfin l'absence de co-infection VHB.

Par la suite, j'ai pu préciser la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées efficacement, pour les risques de MK et de LNH. Avoir un ratio CD4/CD8 bas sous tARV était associé à une augmentation de risque de MK et ce, après ajustement sur le taux de CD4 et sur l'échec virologique au cours du temps. Les résultats étaient différents pour les LNH puisque le ratio CD4/CD8 n'était pas associé au risque de LNH, après ajustement sur le taux de CD4 et sur l'échec virologique. En revanche, un taux de CD8 élevé était associé à un risque plus élevé

de LNH. Chez les PVVIH ayant un taux de $CD4 \geq 500/mm^3$ lors de l'obtention du contrôle virologique, l'association entre le ratio $CD4/CD8$ et le risque de MK, ainsi que celle entre le taux de $CD8$ et le risque de LNH, étaient encore plus fortes. Cela suggérait que l'information pronostique apportée par le ratio $CD4/CD8$ et le taux de $CD8$ était plus contributive chez les PVVIH ayant un taux de $CD4 \geq 500/mm^3$.

4.2. Discussion méthodologique

4.2.1. Avantages et limites de la cohorte française ANRS CO4-FHDH, et de la collaboration de cohortes européennes COHERE

Les atouts majeurs de la cohorte ANRS CO4-FHDH, sa taille et son ancienneté, m'ont permis d'étudier, dans le cadre du premier travail de thèse, un échantillon important et représentatif des PVVIH prises en charge en France. Il m'a également été possible de sélectionner une population d'étude homogène, ayant obtenu un contrôle virologique dès le premier tARV. Ceci a permis d'estimer l'incidence cumulée de la restauration du ratio $CD4/CD8$ sur le long cours, en situation optimale d'efficacité thérapeutique. En revanche, l'absence de sérologie CMV disponible dans la cohorte ANRS CO4-FHDH et l'absence de biothèque, ont représenté des limites à l'étude. En effet, ayant montré, dans une étude transversale, une association inverse entre séropositivité au CMV et ratio $CD4/CD8$ [64], il aurait été intéressant d'évaluer, dans notre étude longitudinale, la restauration du ratio $CD4/CD8$ selon le statut sérologique CMV à baseline. De plus, une biothèque aurait potentiellement permis d'analyser des données individuelles d'activation immune et d'évaluer la corrélation entre le ratio $CD4/CD8$ et le niveau d'activation immunitaire au cours du temps, ce qui n'a pas été fait à ce jour à ma connaissance.

A partir des années 2000, les événements morbides, classant SIDA ou non, sont devenus beaucoup plus rares du fait de la diffusion des tARV. Dès lors, poursuivre l'étude du pronostic clinique chez les PVVH traitées a requis de plus en plus fréquemment des collaborations de cohortes pour pouvoir disposer de suffisamment d'événements morbides. C'est ainsi que, pour répondre à la question de l'association entre le ratio $CD4/CD8$ et les risques respectifs de MK et de LNH chez les PVVIH traitées, il a été nécessaire de faire appel à la collaboration de cohortes européennes COHERE. En effet, l'étude préliminaire réalisée à partir de la cohorte ANRS CO4-FHDH n'avait pas permis de répondre à cette question, malgré sa taille importante (200 000 PVVIH incluses depuis 1987), du fait d'un nombre insuffisant d'événements (48 MK

et 37 LNH diagnostiqués entre 1996 et 2009 chez les PVVIH ayant un taux de $CD4 \geq 500/mm^3$). Grâce à la collaboration COHERE, l'étude de l'association entre le ratio CD4/CD8 et les risques de MK/LNH a été possible, y compris dans la sous population des PVVIH ayant des $CD4 \geq 500/mm^3$. Au total, 20 cohortes issues de COHERE ont participé à cette étude, parmi lesquelles la cohorte ANRS CO4-FHDH, qui a contribué pour 21% des PVVIH incluses. Les collaborations de cohortes présentent néanmoins certaines limites, comme la difficulté d'homogénéiser la validation des diagnostics entre les cohortes, ou la difficulté du retour au dossier médical lorsque cela s'avère nécessaire. De plus, les données disponibles, en dehors des données communes aux cohortes participantes, sont très hétérogènes. Ainsi, lors de mon second travail de thèse, 5 cohortes ont été exclues car le taux de CD8 était rapporté dans moins de 70% des mesures de CD4, pouvant être à l'origine d'un biais.

Il aurait été intéressant de prendre en compte les différents types histologiques des LNH ou encore les sérologies EBV et HHV-8, pour évaluer l'association spécifique de certains types de LNH (histologiques ou viro-induits) avec le ratio CD4/CD8. Malheureusement, ces données n'étaient pas disponibles dans la majorité des cohortes participantes.

L'apport des études de cohorte est primordial dans la recherche car elles ont l'avantage de suivre un grand nombre de personnes, dans des conditions de vie et de prise en charge réelles et sur des durées d'observation longues, ce qu'aucun autre type d'étude ne peut apporter. En effet, les essais cliniques, par exemple, ne concernent que des populations sélectionnées sur des critères spécifiques, avec des effectifs souvent moins importants, et sur une durée d'observation relativement courte, ne permettant pas d'étudier les événements rares. Tant que l'infection par le VIH n'est pas éradiquée, des questions pronostiques cliniques sur le long cours continuent de se poser, dans un contexte de vieillissement démographique qui vient s'ajouter aux dysfonctions immunitaires induites par l'infection chronique, et seules les études de cohortes permettront d'y répondre.

4.2.2. Prise en compte des événements compétitifs dans les analyses de survie

Les événements compétitifs, empêchant la survenue de l'évènement principal, sont fréquents dans les études longitudinales et ils biaisent l'estimation du risque de survenue de l'évènement d'intérêt et les rapports de risque utilisés pour identifier les facteurs pronostiques. Dans mon premier travail de thèse, l'estimation de l'incidence cumulée de la restauration du ratio $CD4/CD8 \geq 1$ était un objectif principal. Les résultats étaient très différents selon la façon de prendre en compte les événements compétitifs « échec virologique », « perdu de vue » et

« décès », c'est-à-dire selon le choix de la censure. En censurant à droite le suivi des PVVIH lors de la survenue d'un événement compétitif, l'incidence était de 49% à 5 ans, surestimée par la censure du suivi de PVVIH, de fait moins à risque de restaurer le ratio CD4/CD8, puisqu'en échec virologique, perdus de vue, ou décédés. Pour éviter ce biais, j'ai utilisé une méthode adaptée aux événements compétitifs (modèle de Fine et Gray), ce qu'aucune autre étude qui se soit intéressée à la question n'avait fait. Cette méthode a consisté à maintenir les PVVIH dans l'échantillon à risque après avoir rencontré un événement compétitif, et a permis d'estimer une estimation non biaisée de l'incidence, de 23% à 5 ans.

Le choix de la censure dans les analyses de survie est donc important et doit être adapté à la question de recherche à laquelle on souhaite répondre. Si l'estimation de l'incidence d'un événement est l'objectif principal de l'étude, comme dans mon premier travail de thèse, le modèle de Fine et Gray est indiqué. Si l'objectif est plutôt centré sur les mécanismes de survenue d'un événement, le modèle « cause-specific » sera privilégié.

4.2.3. Difficultés de choix du seuil pour le ratio CD4/CD8

La catégorisation d'une variable continue telle que le ratio CD4/CD8, bien qu'utilisée fréquemment, pose à la fois le problème d'une perte d'information et celui du choix des bornes des catégories. La littérature épidémiologique et immuno-clinique sur le ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées, ne permet pas d'identifier un seuil unique et relevant sur le plan clinique. Le seuil de 1 a souvent été utilisé [57,59,60,62,133], du fait d'un risque de surmortalité sous ce seuil rapporté en population générale gériatrique [93,112]. De plus, parce qu'il est attendu que le ratio CD4/CD8 soit > 1 pour la majorité des individus en population générale, cette valeur est considérée comme « normale » alors qu'un ratio CD4/CD8 < 1 est dit « inversé ». C'est pour ces raisons que j'ai utilisé le seuil de 1 pour définir la restauration du ratio CD4/CD8 dans le premier travail. Concernant la valeur pronostique clinique du ratio CD4/CD8, l'étude cas-témoins de Serrano Vilar *et al.*, a trouvé que le seuil le plus discriminant du ratio CD4/CD8 pour le risque de morbidité non classant SIDA, était de 0.4 selon l'aire sous la courbe ROC, avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 45% [143]. Ce seuil a été repris par la suite [47,65] mais des seuils à 0.3, 0.45, 0.5 ou 0.8 ont également été utilisés dans d'autres travaux, sans que la justification n'en soit très explicite [59,60,145].

Bien que la mise en œuvre ne soit pas simple, la modélisation du ratio CD4/CD8 au cours du temps, par splines cubiques, que j'ai utilisée dans le second travail de thèse, a eu l'avantage de ne pas impliquer de choix de catégories a priori, en estimant des *HR* pour toute valeur du ratio CD4/CD8, et de restituer des associations potentiellement non linéaires avec les risques de

MK/LNH. La modélisation par splines fournit ainsi une alternative intéressante à celle de la catégorisation de variables continues. Leur utilisation plus générale dans les études concernant les PVVIH est probablement à encourager, en particulier pour le ratio CD4/CD8 dont le seuil discriminant sur le plan clinique n'est pas encore clair et possiblement variable selon les pathologies étudiées et selon la population d'étude.

4.2.4. Intérêt des variables CD4 et CD8 pour comprendre celui du ratio CD4/CD8

Pour mieux mesurer l'information pronostique apportée par le ratio CD4/CD8 en plus du taux de CD4, il est important de prendre en compte les variables « taux de CD4 » et « taux de CD8 » dans les analyses. C'est ce que j'ai fait dans mon second travail de thèse, dans lequel trois modèles multivariés distincts ont été construits, incluant respectivement 1/le ratio CD4/CD8, 2/ les taux de CD4 et de CD8, 3/le ratio CD4/CD8 et le taux de CD4. Grâce à ce dernier modèle, on a pu observer que l'intérêt du ratio CD4/CD8 pouvait différer selon les pathologies. En effet, le ratio CD4/CD8 apportait une information pronostique supplémentaire à celle du taux de CD4 pour le risque de MK, ce qui n'était pas le cas pour le risque de LNH. De plus, ce modèle a permis d'être en accord avec les modèles utilisés dans de précédentes études [59,60,65,151], facilitant la discussion. Cependant, sur le plan méthodologique, ce dernier modèle pose potentiellement le problème de colinéarité des variables « ratio CD4/CD8 » et « CD4 », l'une étant construite à partir de l'autre. Ceci peut exposer à des difficultés d'interprétation de l'effet propre du ratio CD4/CD8 et de celui du taux de CD4, sur les risques de MK/LNH. Plusieurs éléments ont cependant permis de considérer ce troisième modèle comme valide :

- La corrélation entre les variables « ratio CD4/CD8 » et « taux de CD4 » est faible au cours du temps, estimé à 0.46 et à 0.45 à 3 puis à 5 ans de suivi respectivement, avec le coefficient de Spearman ($p < 0.01$, analyses non incluses dans l'article).
- Les *HR* estimés pour le ratio CD4/CD8 variaient peu selon que le modèle incluait ou non le taux de CD4. Ce n'est pas ce qui est observé en cas de colinéarité où les coefficients de régression varient fortement selon que les deux variables colinéaires soient dans le même modèle ou non.
- Le critère d'information d'Akaike (*Akaike information criteria*, AIC), mesurant la parcimonie du modèle, était meilleur pour ce modèle que pour les autres, concernant le risque de MK.

Pour comprendre le sens pronostique du ratio CD4/CD8, il apparaît donc important de prendre en compte les taux de CD4 et de CD8 dans les analyses, les informations pronostiques de chacun

des paramètres immunologiques étant potentiellement différentes et complémentaires selon les pathologies.

4.3. Discussion Clinique

4.3.1. Apport de mon premier travail pour la pratique clinique

Le ratio CD4/CD8, lorsqu'il est bas, traduit un état d'hyperactivation immunitaire associé à un risque accru de complications cliniques, ce qui justifie que l'on mette tout en œuvre pour optimiser la restauration du ratio CD4/CD8. Dans le premier travail doctoral, j'ai pu identifier plusieurs facteurs associés à la restauration du ratio CD4/CD8, sur lesquels il est possible d'agir, comme la précocité de l'introduction du tARV et le type du premier tARV.

4.3.1.1. Bénéfice d'un tARV précoce

J'ai montré que, cinq ans après l'obtention du contrôle virologique, l'incidence cumulée de restauration du ratio CD4/CD8 était d'autant plus importante que le tARV avait été instauré à un stade immuno-clinique précoce. Elle était de 12% chez les PVVIH traitées au stade SIDA, de 37% chez les PVVIH traitées avec un taux de LT CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ hors primo-infection, et de 46% chez les PVVIH traitées en primo-infection. De la même façon, d'autres travaux ont rapporté les bénéfices d'un tARV précoce sur la restauration du ratio CD4/CD8, sur des périodes d'études plus récentes [57,145]. Ainsi, l'étude issue de la cohorte UK-CHIC au Royaume Uni, a rapporté chez des PVVIH traitées pour la première fois entre 2006 et 2017, une relation graduelle entre le stade immunologique à l'introduction du tARV et la restauration du ratio CD4/CD8 sous tARV. Comme le montre la **figure 19**, plus le tARV est introduit précocement, avec des CD4 élevés, mais aussi avec un ratio CD4/CD8 élevé, plus rapide est la restauration du ratio CD4/CD8 [57].

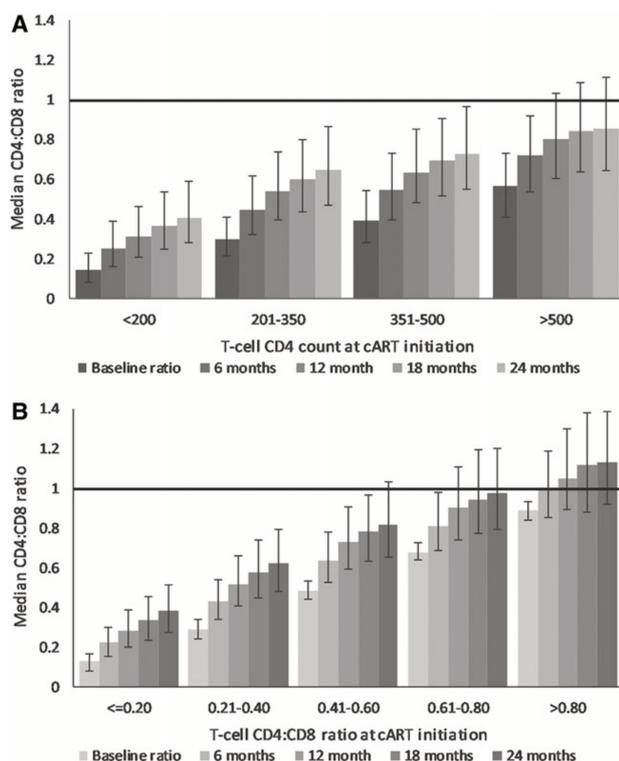


Figure 19. Ratio CD4/CD8 médian (IQR) chez 13 178 PVVIH, à 6, 12, 18 et 24 mois après l'introduction du tARV, et stratifié selon :

- Le taux de CD4 à l'introduction du tARV (A)
- Le ratio CD4/CD8 à l'introduction du tARV (B)

Source : Okhai *et al.* [57]

Ce bénéfice est expliqué par le fait qu'un taux de CD4 plus élevé à l'initiation de tARV, facilite leur restauration ultérieure et donc celle du ratio CD4/CD8. De plus, d'autres études ont montré qu'un traitement instauré précocement, facilite aussi la diminution du taux de CD8 [90,126].

L'évolution des recommandations en France et dans le monde, a permis aux PVVIH diagnostiquées d'être traitées plus précocement, laissant espérer une restauration du ratio CD4/CD8 de plus en plus fréquente. Cependant, en France en 2018, le diagnostic reste tardif pour 45% des PVVIH ($CD4 < 350/mm^3$ ou stade SIDA), avancé pour 26% ($CD4 < 200/mm^3$ ou stade SIDA), avec un délai entre contamination et diagnostic de 3.6 ans en médiane [230], phénomène possiblement aggravé par la pandémie COVID-19 [231]. Pour optimiser la restauration immunitaire, dont le ratio CD4/CD8, un levier important résiderait donc dans l'amélioration des stratégies de dépistage. En France, les stratégies de dépistage recommandées ciblent les populations clés essentiellement [232]. Il serait intéressant de pouvoir identifier également des « territoires clés » à une échelle plus fine que départementale,

où les nouveaux diagnostics, en particulier tardifs, sont les plus concentrés, pour permettre d'affiner les stratégies « d'aller vers » et espérer diagnostiquer les PVVIH plus précocement.

4.3.1.2. Impact du premier tARV sur la restauration du ratio CD4/CD8

Dans mon premier travail, la restauration du ratio CD4/CD8 était favorisée, très modérément, par l'instauration d'un premier tARV contenant un INNTI (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse), comparé à la classe des IP (inhibiteurs de protéases). La classe des INSTI (inhibiteurs d'intégrases) était peu représentée puisque seuls 79 PVVIH avaient initié un premier tARV comprenant un INSTI. Cependant, la rapidité du contrôle virologique après l'instauration du tARV, caractéristique de la classe des INSTI, a été associée à une meilleure restauration du ratio CD4/CD8. Dans une analyse post-hoc de l'essai randomisé STARTMRK, l'initiation de tARV par raltegravir (INSTI) a été associée à un délai plus court de restauration du ratio CD4/CD8 (≥ 1) qu'avec le traitement par efavirenz (INNTI) [233]. De la même façon, plusieurs études de cohorte ont rapporté une meilleure restauration du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH ayant commencé un premier tARV avec un INSTI [61,234]. L'une d'elle, issue de la cohorte espagnole CoRIS, a évalué précisément l'association entre les différentes classes thérapeutiques antirétrovirales et la restauration du ratio CD4/CD8, chez des PVVIH traitées entre 2004 et 2018 [234]. Initier une trithérapie comprenant un INSTI a été associé à une restauration du ratio CD4/CD8 plus élevée à 8 ans, comparé aux autres initiations de tARV, indépendamment du nadir de CD4 et de la période calendaire. Comparé aux INSTI, la restauration du ratio CD4/CD8 était moindre chez les PVVIH ayant initié un tARV comprenant un INNTI (-0.07 /an, IC_{95%} -0.08 à -0.06) ou un IP (-0.08 /an, IC_{95%} -0.09 à -0.08). Le bénéfice associé aux INSTI était expliqué non seulement par une meilleure restauration du taux de CD4 mais aussi par une diminution plus importante du taux de CD8. Grâce à un nombre élevé de patient-années dans cette étude (n= 37 149 patients-années), il a été montré que le bénéfice sous INSTI résultait de la trajectoire de restauration du ratio CD4/CD8 pendant la première année de tARV, probablement en lien avec la puissante réponse virologique initiale, caractéristique de cette classe thérapeutique. Après la première année de tARV, la restauration du ratio CD4/CD8 avait la même trajectoire sous INSTI, sous IP ou sous INNTI.

Les progrès thérapeutiques ont permis de valider des stratégies thérapeutiques allégées en initiation de tARV telles que la bithérapie comprenant un INSTI. Il serait intéressant d'évaluer si le bénéfice immunitaire apporté par les INSTI au sein de trithérapies, se vérifie avec les INSTI au sein de bithérapies.

4.3.2. Apport de mon second travail pour la pratique clinique

Globalement, la littérature qui s'est intéressée au ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées rapporte qu'un ratio CD4/CD8 bas reflète un état d'hyperactivation immunitaire et est associé à un risque accru de certaines morbidité classant ou non SIDA. Avec ce travail doctoral, j'ai pu préciser la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 dans le contexte des tARV en montrant que le risque de MK était accru en cas de ratio CD4/CD8 bas. Ces résultats ont été retrouvés dans une autre étude de cohorte française, chez des PVVIH suivies entre 2010 et 2015 : le risque de MK était multiplié par 2 chez les PVVIH ayant un ratio CD4/CD8 < 0.5 (versus ≥ 0.5). Comme pour mon travail, ce résultat s'expliquait par un risque de MK majoré en cas de CD4 bas mais aussi en cas de CD8 élevé ($> 1000/\text{mm}^3$) [185]. J'ai pu également montrer que cette valeur pronostique pouvait varier selon les pathologies considérées puisqu'il n'existait pas d'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque de LNH chez les PVVIH traitées. Ceci souligne l'intérêt d'étudier la valeur pronostique du ratio CD4/CD8, pathologie par pathologie ou par sous-groupes de pathologies.

Comme l'illustrent les résultats des analyses secondaires présentées au chapitre 3.5., l'information pronostique du ratio CD4/CD8 et des CD8 était surtout contributive chez les PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, chez qui la valeur pronostique des CD4 devient moins forte. Une sous-étude de l'essai randomisé START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment), a montré une réduction considérable du risque de MK et de LNH avec l'introduction immédiate d'un tARV chez les PVVIH ayant des CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, par comparaison à un traitement plus tardif (CD4 $< 350/\text{mm}^3$) [67]. Dans les analyses, l'ajustement du modèle sur le taux de CD4 au cours du temps ne modifiait pas l'effet protecteur du tARV immédiat, et l'ajustement sur la CV au cours du temps ne l'atténuait que partiellement. En revanche, lorsque le modèle a été ajusté sur le ratio CD4/CD8 au cours du temps, l'effet protecteur du tARV était diminué et n'était plus significatif. Cette analyse suggérait que le bénéfice du tARV précoce sur le risque de MK/LNH était médié par le bénéfice sur l'activation immunitaire, reflétée par le ratio CD4/CD8.

Par ailleurs, la population des PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ représente une part de plus en plus importante des PVVIH traitées. Ainsi, au sein de la cohorte ANRS-CO4 FHDH, la proportion de PVVIH ayant un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, est passée de 54% en 2009 à 70% en 2018 [229]. De ce fait, cette population justifie qu'on s'y intéresse donc spécifiquement, d'autant que des comorbidités continuent d'y survenir, avec pour certaines

d'entre elles, un risque plus important qu'en population générale [139,154,189,235]. Dans cette population, même si la restauration quantitative des CD4 rejoint celle observée en population générale, la restauration immunitaire globale n'est pas toujours optimale : il a été rapporté que 25% des PVVIH initiant un tARV avec un taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ avaient encore un taux de CD8 élevé ($> 1000/\text{mm}^3$) après 8 ans de tARV [91]. De la même façon, dans mon second travail de thèse, plus d'un tiers des PVVIH ayant un taux de LT CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ au contrôle virologique, avait encore un ratio CD4/CD8 < 1 après 5 ans de tARV (37%). C'est certainement dans cette population que l'utilisation du ratio CD4/CD8 serait le plus pertinent, en pratique et en recherche cliniques.

4.3.3. Associations statistiques avec le ratio CD4/CD8 et performance prédictive du ratio CD4/CD8

Les associations retrouvées entre le ratio CD4/CD8 et le risque de MK (*HR* entre 1.25 et 3.25 selon le niveau du ratio CD4/CD8 et selon la population d'étude), et entre le taux de CD8 et le risque de LNH (*HR* entre 1.60 et 5.28 selon le niveau de LT CD8 et selon la population d'étude) ne permettent pas pour autant, d'en faire des marqueurs prédictifs pour ces pathologies. En effet, le *Hazard Ratio* ne reflète pas, en soi, la performance prédictive d'un marqueur, mais quantifie la force de l'association entre l'exposition et l'évènement d'intérêt. La performance prédictive du ratio CD4/CD8 pour le risque d'un évènement d'intérêt en présence de données censurées, reviendrait à calculer la probabilité qu'un individu ayant subi l'évènement au temps t , ait une valeur du ratio CD4/CD8 plus basse qu'un individu n'ayant pas encore subi l'évènement au temps t . Ceci est donc différent de ce qu'exprime le *HR*, à savoir la probabilité de survenue d'un évènement avant le temps t chez un individu ayant un ratio CD4/CD8 bas, par rapport à celle d'un individu ayant un ratio CD4/CD8 élevé [236].

L'évaluation de la performance prédictive du ratio CD4/CD8 nécessite des méthodes spécifiques comme la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), dépendant du temps en présence de données censurées (ROC(t)), et l'aire sous cette courbe notée AUC(t) (*Aera under curve* en anglais) [237]. Une AUC (t) égale à 0,5 traduit l'absence de performance pronostique. Au contraire, une AUC(t) égale à 1 traduit une capacité discriminante optimale, entre les sujets qui vont subir l'évènement avant t et ceux qui ne vont pas subir l'évènement. En pratique, une AUC > 0.7 traduit une prédiction performante du marqueur.

Je n'ai pas développé ces méthodes dans mon second travail de thèse car l'objectif n'était pas d'évaluer la performance prédictive du ratio CD4/CD8, mais de contribuer à mieux comprendre la signification clinique de ce ratio chez les PVVIH traitées, et d'essayer de préciser les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de MK/LNH sous tARV efficace. A ma connaissance, la valeur prédictive du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées, n'a été étudiée que dans une seule étude, pour le risque d'évènement non classant SIDA [143]. Dans cette étude « cas-témoins », la valeur prédictive était meilleure pour le ratio CD4/CD8 que pour le nadir de CD4 ou les taux de CD4 ou de CD8, avec une AUC significativement plus élevée (0.72 pour le ratio CD4/CD8, 0.67 pour le taux de CD4, 0.66 pour le nadir de CD4 et 0.44 pour le taux de CD8). Le seuil le plus discriminant du ratio CD4/CD8 pour le risque de morbidité non classant SIDA a été calculé à 0.4, avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 45%.

Globalement, les études qui se sont intéressées à l'association entre le ratio CD4/CD8 et le risque d'évènements cliniques chez les PVVIH traitées, rapportent des forces d'association traduites par des *HR* entre 2 et 5, qui ne permettent pas de déduire la performance prédictive du ratio CD4/CD8 pour ces pathologies. On estime que la performance prédictive d'un marqueur pour le risque d'un évènement nécessite un $HR \geq 5$ pour obtenir une $AUC(t) > 0.7$ [238]. Néanmoins, l'information apportée par ces associations statistiques est importante, car elle peut aider à identifier des populations d'individus qui, malgré un tARV efficace, sont globalement à plus haut risque de MK, de maladie coronarienne, de cancers non classant SIDA dont le cancer du poumon.

4.4. Conclusion et perspectives de recherche

Bien que disponible en routine, le ratio CD4/CD8 est encore sous-utilisé en recherche et en pratique clinique. Il permet pourtant de fournir une information sur l'état d'activation immunitaire des PVVIH, ainsi qu'une information pronostique clinique, en particulier si le taux de $CD4 \geq 500/mm^3$. De plus, il pourrait être **utile pour les cliniciens** de s'emparer davantage de cet outil :

- À l'heure du développement de la téléconsultation, accéléré par la pandémie COVID-19, le ratio CD4/CD8, en plus du taux de CD4, pourrait aider à identifier les PVVIH chez qui garder un lien clinique régulier est important du fait d'un risque accru d'évènements cliniques.

- Chez les PVVIH gardant un ratio CD4/CD8 bas, il apparaît particulièrement important d'identifier et de prendre en charge les facteurs sources d'activation immunitaire, autres que

l'infection VIH, tels que les co-infections virales hépatiques, les IST, les facteurs de risque cardio-vasculaires... Tout comme il apparaît particulièrement important d'encourager, chez ces personnes, les stratégies de prévention déjà recommandées (dépistages gynécologique, proctologique, vaccinations...).

- Il me semble également important que les PVVIH, souvent très acculturées aux taux de CD4, soient aussi informées de l'existence et de la signification clinique du ratio CD4/CD8, dans le but de continuer d'améliorer leurs compétences et de favoriser leur autonomisation face à leur pathologie. Il est sans doute dommage que l'information apportée par ce marqueur biologique soit encore trop réservée à la culture scientifique d'expertise.

Au vu de la littérature soulignant l'intérêt croissant du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées, **plusieurs axes de recherches** pourraient être intéressants à développer :

- Réévaluer l'incidence de la restauration du ratio CD4/CD8 sur une période plus récente, pour prendre en compte la large diffusion des INSTI depuis 2010, mais aussi les stratégies d'allègement thérapeutiques récentes que sont les bithérapies ou encore les tARV intermittents [43,239].

- Identifier d'autres facteurs associés à la restauration du ratio CD4/CD8 pour continuer de comprendre les mécanismes de cette restauration et les moyens possibles d'optimisation de cette restauration. Parmi les variables explicatives, il pourrait être intéressant d'intégrer certains facteurs associés à une activation immunitaire accrue comme l'obésité, le diabète, la consommation de tabac, ou encore certaines co-infections chroniques (CMV) ou aiguës répétées (nombre d'IST par), pour mesurer leur association avec la restauration du ratio CD4/CD8.

Dans une population particulièrement exposée à la précarité et aux antécédents psychiatriques, il pourrait être intéressant d'évaluer si certains marqueurs socio-économiques ou certains antécédents psychiatriques (dépression, psychose ...), sont associés à une restauration du ratio CD4/CD8 différente et le cas échéant, d'identifier les facteurs de confusion. Certains de ces marqueurs et antécédents sont disponibles parmi les variables recueillies dans la cohorte ANRS-CO4 FHDH, d'autres pourraient être accessibles ou déductibles lorsque l'appariement entre la cohorte ANRS-CO4 FHDH et les données du SNDS (Système National des Données de Santé) sera possible.

Dans mon second travail de thèse, j'ai montré que la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 chez les PVVIH traitées, pouvait être différente selon les pathologies étudiées.

Aussi, continuer de préciser la valeur pronostique du ratio CD4/CD8, pathologie par pathologie, serait intéressant, en privilégiant les pathologies les plus fréquentes chez les PVVIH : les cancers non classant SIDA (le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer anal, le cancer du foie, le lymphome de Hodgkin); les pathologies vasculaires en considérant différents sous-groupes homogènes sur le plan physiopathologique (événements coronariens, événements vasculaires périphériques, événements vasculaires cérébraux ischémiques, événements vasculaires cérébraux hémorragiques). Les analyses pourraient être stratifiées sur le taux de CD4 puisque la valeur pronostique du ratio CD4/CD8 est potentiellement plus forte si les $CD4 \geq 500/mm^3$.

De façon générale, au même titre que le taux de CD4, il pourrait être informatif d'inclure de façon plus systématique le ratio CD4/CD8 parmi les critères simples d'évaluation de la restauration immunitaire dans les études cliniques ou épidémiologiques qui s'intéressent à cette question, ce qui est encore rarement fait [240]. Dans les vastes études épidémiologiques s'intéressant à l'évolution de la morbi-mortalité au cours du temps chez les PVVIH, il pourrait être intéressant d'évaluer l'évolution des incidences selon le niveau de restauration de ratio CD4/CD8 et pas uniquement selon le taux de CD4, ce qui est habituellement fait [241].

Le ratio CD4/CD8 représente un outil d'intérêt croissant dans le contexte actuel des PVVIH traitées, dont l'appropriation en routine clinique, comme en recherche clinique, devrait être davantage encouragée. Cependant, sa valeur pronostique clinique reste encore à préciser pour permettre une utilisation plus fine. Dans le contexte actuel des PVVIH traitées, les cohortes de grande dimension et les collaborations de cohortes sont plus que jamais indispensables pour disposer d'un nombre suffisant d'évènements et être capable de répondre à ces questions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Doitsh G, Greene WC. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. *Cell Host Microbe* **2016**; 19:280–291.
2. Munier ML, Kelleher AD. Acutely dysregulated, chronically disabled by the enemy within: T-cell responses to HIV-1 infection. *Immunol Cell Biol* **2007**; 85:6–15.
3. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* **2008**; 214:231–241.
4. Deeks SG, Kitchen CMR, Liu L, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* **2004**; 104:942–947.
5. Phillips AN, Lundgren JD. The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression. *Curr Opin HIV AIDS* **2006**; 1:43–49.
6. Tassie J-M, Grabar S, Lancar R, et al. Time to AIDS from 1992 to 1999 in HIV-1-infected subjects with known date of infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**; 30:81–87.
7. Chevret S, Costagliola D, Lefrere JJ, Valleron AJ. A new approach to estimating AIDS incubation times: results in homosexual infected men. *J Epidemiol Community Health* **1992**; 46:582–586.
8. Hessel NA, Koblin BA, van Griensven GJ, et al. Progression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978-1991. *Am J Epidemiol* **1994**; 139:1077–1087.
9. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* **2003**; 362:22–29.
10. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* **1998**; 338:853–860.
11. Brown A, Hayes R, Noori T, et al. HIV in Europe and Central Asia: progress in 2018 towards meeting the UNAIDS 90-90-90 targets. 2018; :EuroSurv 23(48):pii=1800622.
12. Roul H, Mary-Krause M, Ghosn J, et al. CD4+ cell count recovery after combined antiretroviral therapy in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS* **2018**; 32:2605–2614.
13. Zicari S, Sessa L, Cotugno N, et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses* **2019**; 11.
14. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin Infect Dis* **2017**; 64:124–131.

15. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau P. Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Med* **2016**; 17:89–105.
16. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol* **2011**; 32:131–137.
17. Kuo H-H, Lichterfeld M. Recent progress in understanding HIV reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS* **2018**; 13:137–142.
18. Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS* **2016**; 11:182–190.
19. Abad-Fernández M, Vallejo A, Hernández-Novoa B, et al. Correlation between different methods to measure microbial translocation and its association with immune activation in long-term suppressed HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2013**; 64:149–153.
20. Freeman ML, Mudd JC, Shive CL, et al. CD8 T-Cell Expansion and Inflammation Linked to CMV Coinfection in ART-treated HIV Infection. *Clin Infect Dis* **2016**; 62:392–396.
21. Wittkop L, Bitard J, Lazaro E, et al. Effect of cytomegalovirus-induced immune response, self antigen-induced immune response, and microbial translocation on chronic immune activation in successfully treated HIV type 1-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Infect Dis* **2013**; 207:622–627.
22. Robain M, Carré N, Dussaix E, Salmon-Ceron D, Meyer L. Incidence and sexual risk factors of cytomegalovirus seroconversion in HIV-infected subjects. The SEROCO Study Group. *Sex Transm Dis* **1998**; 25:476–480.
23. Márquez M, Romero-Cores P, Montes-Oca M, et al. Immune activation response in chronic HIV-infected patients: influence of Hepatitis C virus coinfection. *PLoS One* **2015**; 10:e0119568.
24. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2016**; 16:797–808.
25. Kim HN. Chronic Hepatitis B and HIV Coinfection: A Continuing Challenge in the Era of Antiretroviral Therapy. *Curr Hepatol Rep* **2020**; 19:345–353.
26. Steel HC, Venter WDF, Theron AJ, et al. Effects of Tobacco Usage and Antiretroviral Therapy on Biomarkers of Systemic Immune Activation in HIV-Infected Participants. *Mediators Inflamm* **2018**; 2018:8357109.
27. Kooij KW, Wit FWNM, Booiman T, et al. Cigarette Smoking and Inflammation, Monocyte Activation, and Coagulation in HIV-Infected Individuals Receiving Antiretroviral Therapy, Compared With Uninfected Individuals. *J Infect Dis* **2016**; 214:1817–1821.

28. Ringseis R, Eder K, Mooren FC, Krüger K. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exerc Immunol Rev* **2015**; 21:58–68.
29. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* **2020**; 17:138–150.
30. Noubissi EC, Katte J-C, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep* **2018**; 18:125.
31. Prattichizzo F, De Nigris V, Spiga R, et al. Inflammageing and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Res Rev* **2018**; 41:1–17.
32. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, et al. Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults. *AIDS* **2018**; 32:1651–1660.
33. Hart BB, Nordell AD, Okulicz JF, et al. Inflammation-Related Morbidity and Mortality Among HIV-Positive Adults: How Extensive Is It? *J Acquir Immune Defic Syndr* **2018**; 77:1–7.
34. Grund B, Baker JV, Deeks SG, et al. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLoS One* **2016**; 11:e0155100.
35. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2010**; 55:316–322.
36. Cohen J, Torres C. HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging. *Ageing Res Rev* **2017**; 36:117–124.
37. Appay V, Kelleher AD. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* **2016**; 11:242–249.
38. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* **2013**; 39:633–645.
39. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV* **2015**; 2:e288-298.
40. Sabin CA, Devereux H, Phillips AN, Janossy G, Loveday C, Lee CA. Immune markers and viral load after HIV-1 seroconversion as predictors of disease progression in a cohort of haemophilic men. *AIDS* **1998**; 12:1347–1352.
41. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* **1997**; 126:946–954.
42. Taylor JM, Fahey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)* **1989**; 2:114–124.
43. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir

- plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* **2019**; 393:143–155.
44. Guihot A, Dentone C, Assoumou L, et al. Residual immune activation in combined antiretroviral therapy-treated patients with maximally suppressed viremia. *AIDS* **2016**; 30:327–330.
 45. Cobos Jiménez V, Wit FWNM, Joerink M, et al. T-Cell Activation Independently Associates With Immune Senescence in HIV-Infected Recipients of Long-term Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis* **2016**; 214:216–225.
 46. Epidémiologie. In: Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS). *Prise en Charge Médicale des Personnes Vivant avec le VIH. Recommandations du Groupe d'Experts. Rapport 2016–2018.*
 47. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* **2014**; 10:e1004078.
 48. Bruno G, Saracino A, Monno L, Angarano G. The Revival of an ‘Old’ Marker: CD4/CD8 Ratio. *AIDS Rev* **2017**; 19:81–88.
 49. Buggert M, Frederiksen J, Noyan K, et al. Multiparametric bioinformatics distinguish the CD4/CD8 ratio as a suitable laboratory predictor of combined T cell pathogenesis in HIV infection. *J Immunol* **2014**; 192:2099–2108.
 50. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect* **2013**; 66:57–66.
 51. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS* **2013**; 27:1513–1516.
 52. Zheng L, Taiwo B, Gandhi RT, et al. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2014**; 67:153–160.
 53. Bastard J-P, Soulié C, Fellahi S, et al. Circulating interleukin-6 levels correlate with residual HIV viraemia and markers of immune dysfunction in treatment-controlled HIV-infected patients. *Antivir Ther* **2012**; 17:915–919.
 54. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med* **2014**; 15:40–49.
 55. Bernal E, Serrano J, Perez A, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with IMT progression in HIV-infected patients on antiretroviral treatment. *J Int AIDS Soc* **2014**; 17:19723.

56. Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* **2010**; 24:243–253.
57. Okhai H, Vivancos-Gallego MJ, Hill T, Sabin CA. CD4+:CD8+ T Cell Ratio Normalization and the Development of AIDS Events in People with HIV Starting Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2020**; 36:808–816.
58. Francis-Morris A, Mackie NE, Eliahoo J, Ramzan F, Fidler S, Pollock KM. Compromised CD4:CD8 ratio recovery in people living with HIV aged over 50 years: an observational study. *HIV Med* **2020**; 21:109–118.
59. Hema MN, Ferry T, Dupon M, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* **2016**; 11:e0161594.
60. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV* **2015**; 2:e98-106.
61. De Salvador-Guillouët F, Sakarovitch C, Durant J, et al. Antiretroviral Regimens and CD4/CD8 Ratio Normalization in HIV-Infected Patients during the Initial Year of Treatment: A Cohort Study. *PLoS One* **2015**; 10:e0140519.
62. Winston A, Jose S, Fisher M, et al. Host, disease, and antiretroviral factors are associated with normalization of the CD4:CD8 ratio after initiating antiretroviral therapy. *J Allergy Clin Immunol* **2015**; 136:1682-1685.e1.
63. Leung V, Gillis J, Raboud J, et al. Predictors of CD4:CD8 ratio normalization and its effect on health outcomes in the era of combination antiretroviral therapy. *PLoS One* **2013**; 8:e77665.
64. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, et al. Determinants of a Low CD4/CD8 Ratio in HIV-1-Infected Individuals Despite Long-term Viral Suppression. *Clin Infect Dis* **2016**; 62:1297–1303.
65. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV* **2017**; 4:e67–e73.
66. Wolday D, Kebede Y, Legesse D, et al. Role of CD4/CD8 ratio on the incidence of tuberculosis in HIV-infected patients on antiretroviral therapy followed up for more than a decade. *PLoS One* **2020**; 15:e0233049.
67. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis* **2016**; 63:1668–1676.
68. Epeldegui M, Hussain SK. The Role of Microbial Translocation and Immune Activation in AIDS-Associated Non-Hodgkin Lymphoma Pathogenesis: What Have We Learned? *Crit Rev Immunol* **2020**; 40:41–51.

69. Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, et al. Immunosenesescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection. *AIDS* **2013**; 27:1735–1742.
70. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, Hall HI, Jacobson E, Engels EA. Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030. *Ann Intern Med* **2018**; 168:866–873.
71. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* **2017**; 4:e495–e504.
72. Carcelain G, Delobel P. Mécanismes immuno-pathologiques de l'infection VIH. In: VIH, Hépatites virales, Santé sexuelle. EDP SCIENCES, 2020. Available at: www.livre-afravih.org.
73. Routy J-P. Immunité digestive et microbiote intestinal au cours de l'infection VIH : quand le silence des organes est trompeur. In: VIH, Hépatites virales, Santé Sexuelle. EDP SCIENCES, 2020. Available at: www.livre-afravih.org.
74. Nikolova M, Wiedemann A, Lacabaratz C, Lévy Y. [Deficiency of HIV-specific T cell responses: are the Treg guilty?]. *Med Sci (Paris)* **2017**; 33:723–726.
75. Kassu A, Tsegaye A, Petros B, et al. Distribution of lymphocyte subsets in healthy human immunodeficiency virus-negative adult Ethiopians from two geographic locales. *Clin Diagn Lab Immunol* **2001**; 8:1171–1176.
76. Uppal SS, Verma S, Dhot PS. Normal values of CD4 and CD8 lymphocyte subsets in healthy indian adults and the effects of sex, age, ethnicity, and smoking. *Cytometry B Clin Cytom* **2003**; 52:32–36.
77. Chng WJ, Tan GB, Kuperan P. Establishment of adult peripheral blood lymphocyte subset reference range for an Asian population by single-platform flow cytometry: influence of age, sex, and race and comparison with other published studies. *Clin Diagn Lab Immunol* **2004**; 11:168–173.
78. Bofill M, Janossy G, Lee CA, et al. Laboratory control values for CD4 and CD8 T lymphocytes. Implications for HIV-1 diagnosis. *Clin Exp Immunol* **1992**; 88:243–252.
79. Bisset LR, Lung TL, Kaelin M, Ludwig E, Dubs RW. Reference values for peripheral blood lymphocyte phenotypes applicable to the healthy adult population in Switzerland. *Eur J Haematol* **2004**; 72:203–212.
80. Reichert T, DeBruyère M, Deneys V, et al. Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians. *Clin Immunol Immunopathol* **1991**; 60:190–208.
81. Valiathan R, Deeb K, Diamante M, Ashman M, Sachdeva N, Asthana D. Reference ranges of lymphocyte subsets in healthy adults and adolescents with special mention of T cell maturation subsets in adults of South Florida. *Immunobiology* **2014**; 219:487–496.
82. Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Mohren M, Franke A. Lymphocyte subsets' reference ranges in an age- and gender-balanced population of 100 healthy adults--a

- monocentric German study. *Clin Immunol* **2005**; 116:192–197.
83. Utsuyama M, Hirokawa K, Kurashima C, et al. Differential age-change in the numbers of CD4+CD45RA+ and CD4+CD29+ T cell subsets in human peripheral blood. *Mech Ageing Dev* **1992**; 63:57–68.
 84. Klose N, Coulibaly B, Tebit DM, et al. Immunohematological reference values for healthy adults in Burkina Faso. *Clin Vaccine Immunol* **2007**; 14:782–784.
 85. Levacher M, Hulstaert F, Tallet S, Ullery S, Pocidal JJ, Bach BA. The significance of activation markers on CD8 lymphocytes in human immunodeficiency syndrome: staging and prognostic value. *Clin Exp Immunol* **1992**; 90:376–382.
 86. Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science* **1993**; 262:1011–1018.
 87. Thornhill J, Inshaw J, Kaleebu P, et al. Brief Report: Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2016**; 73:69–73.
 88. Gougeon ML, Laurent-Crawford AG, Hovanessian AG, Montagnier L. Direct and indirect mechanisms mediating apoptosis during HIV infection: contribution to in vivo CD4 T cell depletion. *Semin Immunol* **1993**; 5:187–194.
 89. Zhang Y, Wen H, Zhang Z-X, et al. [Reference values of blood lymphocyte immunophenotype in the normal healthy adults of Uygur and Han nationalities in Xinjiang]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* **2006**; 14:133–136.
 90. Cao W, Mehraj V, Trottier B, et al. Early Initiation Rather Than Prolonged Duration of Antiretroviral Therapy in HIV Infection Contributes to the Normalization of CD8 T-Cell Counts. *Clin Infect Dis* **2016**; 62:250–257.
 91. Gras L, May M, Ryder LP, et al. Determinants of Restoration of CD4 and CD8 Cell Counts and Their Ratio in HIV-1-Positive Individuals With Sustained Virological Suppression on Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2019**; 80:292–300.
 92. Olsson J, Wikby A, Johansson B, Löfgren S, Nilsson BO, Ferguson FG. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev* **2000**; 121:187–201.
 93. Wikby A, Månsson IA, Johansson B, Strindhall J, Nilsson SE. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology* **2008**; 9:299–308.
 94. Strindhall J, Skog M, Ernerudh J, et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study. *Age (Dordr)* **2013**; 35:985–991.
 95. Formiga F, Ferrer A, Padros G, Cintra A, Pujol R. Inverted CD4:CD8 ratio is not associated with three-year mortality in a sample of community-dwelling oldest old: the

- OCTABAIX immune study. *J Nutr Health Aging* **2014**; 18:425–428.
96. Lee BW, Yap HK, Chew FT, et al. Age- and sex-related changes in lymphocyte subpopulations of healthy Asian subjects: from birth to adulthood. *Cytometry* **1996**; 26:8–15.
 97. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, et al. The influence of age, race, and gender on peripheral blood mononuclear-cell subsets in healthy nonsmokers. *J Clin Immunol* **1989**; 9:214–222.
 98. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* **2016**; 16:626–638.
 99. Ho PC, Tang GW, Fu KH, Fan MC, Lawton JW. Immunologic studies in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* **1988**; 71:622–626.
 100. Koçar IH, Yesilova Z, Ozata M, Turan M, Sengül A, Ozdemir I. The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol* **2000**; 121:448–452.
 101. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med* **1995**; 1:1279–1283.
 102. Clementi M, Forabosco P, Amadori A, et al. CD4 and CD8 T lymphocyte inheritance. Evidence for major autosomal recessive genes. *Hum Genet* **1999**; 105:337–342.
 103. Kalinkovich A, Weisman Z, Greenberg Z, et al. Decreased CD4 and increased CD8 counts with T cell activation is associated with chronic helminth infection. *Clin Exp Immunol* **1998**; 114:414–421.
 104. Weisman Z, Kalinkovich A, Stein M, et al. Effects of Helminth Eradication on the Immune System. *Pathog Immun* **2017**; 2:293–307.
 105. Hoehl S, Berger A, Ciesek S, Rabenau HF. Thirty years of CMV seroprevalence—a longitudinal analysis in a German university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2020**; 39:1095–1102.
 106. Tavenier J, Margolick JB, Leng SX. T-cell immunity against cytomegalovirus in HIV infection and aging: relationships with inflammation, immune activation, and frailty. *Med Microbiol Immunol* **2019**; 208:289–294.
 107. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS One* **2018**; 13:e0200267.
 108. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin Infect Dis* **2006**; 43:1143–1151.
 109. Margolick JB, Bream JH, Nilles TL, et al. Relationship Between T-Cell Responses to CMV, Markers of Inflammation, and Frailty in HIV-uninfected and HIV-infected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* **2018**; 218:249–258.

110. Hadrup SR, Strindhall J, Køllgaard T, et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol* **2006**; 176:2645–2653.
111. Strindhall J, Skog M, Ernerudh J, et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study. *Age (Dordr)* **2013**; 35:985–991.
112. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2005**; 60:556–565.
113. Wikby A, Johansson B, Olsson J, Löfgren S, Nilsson BO, Ferguson F. Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. *Exp Gerontol* **2002**; 37:445–453.
114. Verboeket SO, Wit FW, Verheij E, et al. HIV-negative Men Who Have Sex with Men have higher CD8+ T-cell Counts and Lower CD4+/CD8+ T-cell Ratios compared to HIV-negative Heterosexual Men. *J Infect Dis* **2020**;
115. Moro-García MA, Alonso-Arias R, López-Vázquez A, et al. Relationship between functional ability in older people, immune system status, and intensity of response to CMV. *Age (Dordr)* **2012**; 34:479–495.
116. Strindhall J, Nilsson B-O, Löfgren S, et al. No Immune Risk Profile among individuals who reach 100 years of age: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study. *Exp Gerontol* **2007**; 42:753–761.
117. Stowe RP, Kozlova EV, Yetman DL, Walling DM, Goodwin JS, Glaser R. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp Gerontol* **2007**; 42:563–570.
118. Hwang D-K, Sheu S-J. An update on the diagnosis and management of ocular sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol* **2020**; 31:521–531.
119. Paule R, Denis L, Chapuis N, et al. Lymphocyte Immunophenotyping and CD4/CD8 Ratio in Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Sarcoidosis-related Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* **2021**; 29:290–298.
120. Carvajal Alegria G, Gazeau P, Hillion S, Daïen CI, Cornec DYK. Could Lymphocyte Profiling be Useful to Diagnose Systemic Autoimmune Diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* **2017**; 53:219–236.
121. Multani A, Gomez CA, Montoya JG. Prevention of infectious diseases in patients with Good syndrome. *Curr Opin Infect Dis* **2018**; 31:267–277.
122. Hoenigl M, Chaillon A, Little SJ. CD4/CD8 Cell Ratio in Acute HIV Infection and the Impact of Early Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* **2016**; 63:425–426.
123. Tinago W, Coghlan E, Macken A, et al. Clinical, immunological and treatment-related

- factors associated with normalised CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio: effect of naïve and memory T-cell subsets. *PLoS One* **2014**; 9:e97011.
124. Barrett L, Stapleton SN, Fudge NJ, Grant MD. Immune resilience in HIV-infected individuals seronegative for cytomegalovirus. *AIDS* **2014**; 28:2045–2049.
 125. EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines V10.1. In: EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines V10.1. 2020.
 126. Hughes RA, May MT, Tilling K, et al. Long terms trends in CD4⁺ cell counts, CD8⁺ cell counts, and the CD4⁺: CD8⁺ ratio. *AIDS* **2018**; 32:1361–1367.
 127. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8⁺ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis* **2015**; 211:1726–1734.
 128. Smith DM, Nakazawa M, Freeman ML, et al. Asymptomatic CMV Replication During Early Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Is Associated With Lower CD4/CD8 Ratio During HIV Treatment. *Clin Infect Dis* **2016**; 63:1517–1524.
 129. Aiello AE, Simanek AM. Cytomegalovirus and immunological aging: the real driver of HIV and heart disease? *J Infect Dis* **2012**; 205:1772–1774.
 130. Feuth T, Arends JE, Fransen JH, et al. Complementary role of HCV and HIV in T-cell activation and exhaustion in HIV/HCV coinfection. *PLoS One* **2013**; 8:e59302.
 131. Zaegel-Faucher O, Bregigeton S, Cano CE, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on T-cell dynamics in long-term HIV-suppressors under combined antiretroviral therapy. *AIDS* **2015**; 29:1505–1510.
 132. Kuniholm MH, O'Brien TR, Prokunina-Olsson L, et al. Association of Hepatitis C Virus Infection With CD4/CD8 Ratio in HIV-Positive Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2016**; 72:162–170.
 133. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, et al. Determinants of a Low CD4/CD8 Ratio in HIV-1-Infected Individuals Despite Long-term Viral Suppression. *Clin Infect Dis* **2016**; 62:1297–1303.
 134. Torti C, Prosperi M, Motta D, et al. Factors influencing the normalization of CD4⁺ T-cell count, percentage and CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect* **2012**; 18:449–458.
 135. Garg R, Kaur K, Kaur A, et al. Association of CD4/CD8 Ratio with Viral Load, Genotype and Cirrhosis in Chronic Hepatitis C. *J Assoc Physicians India* **2020**; 68:35–38.
 136. Vieira VA, Avelino-Silva VI, Cerqueira NB, et al. Asymptomatic anorectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections are associated with systemic CD8⁺ T-cell activation. *AIDS* **2017**; 31:2069–2076.
 137. Bonnet F, Thiébaud R, Chêne G, et al. Determinants of clinical progression in antiretroviral-naïve HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy.

- Aquitaine Cohort, France, 1996-2002. *HIV Med* **2005**; 6:198–205.
138. Margolick JB, Gange SJ, Detels R, O’Gorman MRG, Rinaldo CR, Lai S. Impact of inversion of the CD4/CD8 ratio on the natural history of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2006**; 42:620–626.
 139. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* **2014**; 59:1787–1797.
 140. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:1120–1126.
 141. Riangwiwat T, Kohorn LB, Chow DC, et al. CD4/CD8 Ratio Predicts Peripheral Fat in HIV-Infected Population. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2016**; 72:e17-19.
 142. Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Muñoz Á, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2016**; 32:648–653.
 143. Serrano-Villar S, Pérez-Eliás MJ, Dronda F, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One* **2014**; 9:e85798.
 144. Cao W, Mehraj V, Kaufmann DE, Li T, Routy J-P. Elevation and persistence of CD8 T-cells in HIV infection: the Achilles heel in the ART era. *J Int AIDS Soc* **2016**; 19:20697.
 145. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther* **2018**; 15:13.
 146. Trickey A, May MT, Schommers P, et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clin Infect Dis* **2017**; 65:959–966.
 147. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* **2014**; 28:1181–1191.
 148. Trickey A, May MT, Vehreschild J, et al. Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy. *PLoS One* **2016**; 11:e0160460.
 149. Longenecker CT, Triant VA. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4 cell counts: does it reduce the risk of cardiovascular disease? *Curr Opin HIV AIDS* **2014**; 9:54–62.
 150. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals.

- Clin Infect Dis **2012**; 55:600–607.
151. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS* **2016**; 30:899–908.
 152. Badejo OA, Chang C-C, So-Armah KA, et al. CD8+ T-cells count in acute myocardial infarction in HIV disease in a predominantly male cohort. *Biomed Res Int* **2015**; 2015:246870.
 153. Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The Pattern of Non-AIDS-defining Cancers in the HIV Population: Epidemiology, Risk Factors and Prognosis. A Review. *Curr HIV Res* **2019**; 17:1–12.
 154. Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS* **2014**; 28:2109–2118.
 155. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* **2010**; 153:452–460.
 156. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:957–962.
 157. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, et al. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* **2009**; 113:5737–5742.
 158. Sanger CB, Xu Y, Carchman E, et al. Prevalence of High-Grade Anal Dysplasia and Anal Cancer in Veterans Living With HIV and CD4/CD8 Ratio as a Marker For Increased Risk: A Regional Retrospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum* **2021**; 64:805–811.
 159. Gingo MR, Morris A, Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases. *Clin Chest Med* **2013**; 34:273–282.
 160. Popescu I, Drummond MB, Gama L, et al. Activation-induced cell death drives profound lung CD4(+) T-cell depletion in HIV-associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2014**; 190:744–755.
 161. Triplette M, Attia EF, Akgün KM, et al. A Low Peripheral Blood CD4/CD8 Ratio Is Associated with Pulmonary Emphysema in HIV. *PLoS One* **2017**; 12:e0170857.
 162. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* **2015**; 2:e438-444.
 163. Collin A, Le Marec F, Vandenhende M-A, et al. Incidence and Risk Factors for Severe Bacterial Infections in People Living with HIV. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2012. *PLoS One* **2016**; 11:e0152970.
 164. Yin Y, Qin J, Dai Y, Zeng F, Pei H, Wang J. The CD4+/CD8+ Ratio in Pulmonary Tuberculosis: Systematic and Meta-Analysis Article. *Iran J Public Health* **2015**;

44:185–193.

165. Al-Aska A, Al-Anazi AR, Al-Subaei SS, et al. CD4+ T-lymphopenia in HIV negative tuberculous patients at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Eur J Med Res* **2011**; 16:285–288.
166. Wondmagegn T, Damtie D, Genetu M, Biadgo B, Lemma M, Negash M. T lymphocyte subpopulations and intestinal helminthes profile among tuberculosis patients co-infected with HIV before and after anti tubercular treatment at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis* **2020**; 20:109.
167. Guiguet M, Duval X, Caby F, et al. Recovery of CD4 count and CD4:CD8 ratio in people living with HIV on cART therapy and risk of cancer. International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases (IWHOD), Sitges, Spain: 2014.
168. Dittmer DP, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: immunobiology, oncogenesis, and therapy. *J Clin Invest* **2016**; 126:3165–3175.
169. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med* **2018**; 378:2145.
170. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). *Clin Infect Dis* **2016**; 62:730–738.
171. de Souza VAUF, Sumita LM, Nascimento M-C, et al. Human herpesvirus-8 infection and oral shedding in Amerindian and non-Amerindian populations in the Brazilian Amazon region. *J Infect Dis* **2007**; 196:844–852.
172. Begré L, Rohner E, Mbulaiteye SM, Egger M, Bohlius J. Is human herpesvirus 8 infection more common in men than in women? Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* **2016**; 139:776–783.
173. Minhas V, Wood C. Epidemiology and transmission of Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus. *Viruses* **2014**; 6:4178–4194.
174. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* **1998**; 338:948–954.
175. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* **2000**; 343:1369–1377.
176. Butler LM, Osmond DH, Jones AG, Martin JN. Use of saliva as a lubricant in anal sexual practices among homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2009**; 50:162–167.
177. Antman K, Chang Y. Kaposi’s sarcoma. *N Engl J Med* **2000**; 342:1027–1038.
178. Pfeiffer U, Bisacchi D, Morini M, et al. Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi’s sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor

- growth. *Endocrinology* **2002**; 143:3114–3121.
179. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2011**; 20:2551–2559.
 180. Dubrow R, Qin L, Lin H, et al. Association of CD4+ T-cell Count, HIV-1 RNA Viral Load, and Antiretroviral Therapy With Kaposi Sarcoma Risk Among HIV-infected Persons in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2017**; 75:382–390.
 181. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol* **2006**; 24:3408–3414.
 182. Luo Q, Satcher Johnson A, Hall HI, Cahoon EK, Shiels M. Kaposi Sarcoma Rates Among Persons Living With Human Immunodeficiency Virus in the United States: 2008-2016. *Clin Infect Dis* **2020**;
 183. Yanik EL, Achenbach CJ, Gopal S, et al. Changes in Clinical Context for Kaposi's Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol* **2016**; 34:3276–3283.
 184. AIDS-defining Cancer Project Working Group for IeDEA and COHERE in EuroCoord. Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. *Clin Infect Dis* **2017**; 65:1316–1326.
 185. Poizot-Martin I, Lions C, Cheret A, et al. Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. *AIDS* **2020**; 34:569–577.
 186. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med* **2007**; 357:1352–1353.
 187. Poizot-Martin I, Obry-Roguet V, Duvivier C, et al. Kaposi sarcoma among people living with HIV in the French DAT'AIDS cohort between 2010 and 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2020**; 34:1065–1073.
 188. Séverin D, Bessaoud F, Meftah N, et al. A comparative study of classic and HIV-viremic and aviremic AIDS Kaposi sarcoma. *AIDS* **2021**; 35:399–405.
 189. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, et al. 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* **2013**; 57:1638–1647.
 190. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst* **2015**; 107.
 191. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, et al. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-

2009. *HIV Med* **2013**; 14:481–490.
192. Guihot A, Dupin N, Marcelin A-G, et al. Low T cell responses to human herpesvirus 8 in patients with AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* **2006**; 194:1078–1088.
193. Palich R, Veyri M, Valantin M-A, et al. Recurrence and Occurrence of Kaposi's Sarcoma in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and on Antiretroviral Therapy, Despite Suppressed HIV Viremia. *Clin Infect Dis* **2020**; 70:2435–2438.
194. Carroll V, Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape. *Pathog Dis* **2015**; 73.
195. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* **2012**; 380:848–857.
196. Wang Q, De Luca A, Smith C, et al. Chronic Hepatitis B and C Virus Infection and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma in HIV-Infected Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med* **2017**; 166:9–17.
197. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* **2001**; 98:3406–3412.
198. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* **2008**; 22:301–306.
199. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* **2009**; 10:1152–1159.
200. Achenbach CJ, Buchanan AL, Cole SR, et al. HIV viremia and incidence of non-Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **2014**; 58:1599–1606.
201. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* **2013**; 105:1221–1229.
202. Makgoeng SB, Bolanos RS, Jeon CY, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation, and Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *JNCI Cancer Spectr* **2018**; 2:pk082.
203. Dolcetti R, Gloghini A, Caruso A, Carbone A. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? *Blood* **2016**; 127:1403–1409.
204. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* **2014**; 43:1425–1436.
205. Indicateurs de prise en charge des PVVIH dans les COREVIH en France en 2019. IPLESP, Inserm U1136. 2021. Available at: <https://anrs-co4.fhdh.fr/rapports-des->

indicateurs-de-prise-en-charge-des-pvvh-dans-les-corevih-en-france/.

206. SNIIRAM/SNDS : cartographie des pathologies et des dépenses,2018. 2020; Available at: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2018_fiche_vih-sida.pdf.
207. Costagliola D, Potard V, Lang S, et al. Impact of Antiretroviral Drugs on Fracture Risk in HIV-Infected Individuals: A Case-Control Study Nested Within the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *J Acquir Immune Defic Syndr* **2019**; 80:214–223.
208. Melliez H, Mary-Krause M, Guiguet M, et al. Risk of Severe Bacterial Infection in People Living Human Immunodeficiency Virus Infection in the Combined Antiretroviral Therapy Era. *J Infect Dis* **2020**; 222:765–776.
209. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* **2010**; 24:1228–1230.
210. Grabar S, Hleyhel M, Belot A, et al. Invasive cervical cancer in HIV-infected women: risk and survival relative to those of the general population in France. Results from the French Hospital Database on HIV (FHDH)-Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) CO4 cohort study. *HIV Med* **2019**; 20:222–229.
211. Ancelle T. In: *Statistiques - Épidémiologie*. MALOINE, 2017.
212. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* **2009**; 170:244–256.
213. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol* **2013**; 66:648–653.
214. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* **1978**; 34:541–554.
215. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk, *Journal of the American Statistical Association*. *American Statistical Association* **1999**; 94:446:496–509.
216. Béchade C, Lobbedez T, Pour la Commission d'Épidémiologie et de Santé Publique de la Société de Néphrologie. [Dealing with competing events in survival analysis]. *Nephrol Ther* **2015**; 11:69–72.
217. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* **2012**; 41:861–870.
218. Selinger-Leneman H, Abgrall S, Palich R, et al. Rebond virologique sous antirétroviraux en France selon la région d'origine et le groupe de transmission du VIH. *AFRAVIH* 2020; Abstract N°2000594: 2020.
219. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in

- EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* **2012**; 41:433–445.
220. Chêne G, Phillips A, Costagliola D, et al. Cohort Profile: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. *Int J Epidemiol* **2017**; 46:797–797n.
 221. May MT, Ingle SM, Costagliola D, et al. Cohort profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Int J Epidemiol* **2014**; 43:691–702.
 222. Egger M, Ekouevi DK, Williams C, et al. Cohort Profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* **2012**; 41:1256–1264.
 223. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* **2006**; 25:127–141.
 224. Fedorov V, Mannino F, Zhang R. Consequences of dichotomization. *Pharm Stat* **2009**; 8:50–61.
 225. Shepherd BE, Rebeiro PF, Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology. Brief Report: Assessing and Interpreting the Association Between Continuous Covariates and Outcomes in Observational Studies of HIV Using Splines. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2017**; 74:e60–e63.
 226. de Boor C. *A Practical Guide to Splines*. New York: 2001.
 227. Laurent PJ. *Approximation et optimisation*, Hermann. Paris: 1972.
 228. Harrell Jr. FE. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis*. Springer International Publishing AG, 2015.
 229. Retour d'informations clinico-épidémiologiques (RICE) en France, 2018, ANRS-CO4 FHDH. Available at: <https://anrs-co4.fhdh.fr/retour-dinformations-clinico-epidemiologiques-rice-en-france/>.
 230. Santé publique France - Bulletin de santé publique – Édition nationale –. 2020; Available at: file:///Users/fabienecaby/Downloads/BSP_Nat_VIH%20IST_011220-1.pdf.
 231. ANRS-MIE I. La crise sanitaire a-t-elle fragilisé la prévention, le dépistage et la prise en charge des PVVIH ? 2021;
 232. Haute Autorité de Santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. 2017;
 233. Serrano-Villar S, Zhou Y, Rodgers AJ, Moreno S. Different impact of raltegravir versus efavirenz on CD4/CD8 ratio recovery in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* **2017**; 72:235–239.

234. Serrano-Villar S, Martínez-Sanz J, Ron R, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. *Lancet HIV* **2020**; 7:e565–e573.
235. Baldé A, Lang S, Wagner A, et al. Trends in the risk of myocardial infarction among HIV-1-infected individuals relative to the general population in France: Impact of gender and immune status. *PLoS ONE* **2019**; 14:e0210253.
236. Schummers L, Himes KP, Bodnar LM, Hutcheon JA. Predictor characteristics necessary for building a clinically useful risk prediction model: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* **2016**; 16:123.
237. Lambert J, Chevret S. Summary measure of discrimination in survival models based on cumulative/dynamic time-dependent ROC curves. *Stat Methods Med Res* **2016**; 25:2088–2102.
238. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* **2004**; 159:882–890.
239. Calin R, Landowski S, Valantin M-A, et al. Efficacy of intermittent short cycles of integrase inhibitor-based maintenance ART in virologically suppressed HIV patients. *J Antimicrob Chemother* **2020**; 75:1321–1323.
240. Molina J-M, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, et al. Islatravir in combination with doravirine for treatment-naïve adults with HIV-1 infection receiving initial treatment with islatravir, doravirine, and lamivudine: a phase 2b, randomised, double-blind, dose-ranging trial. *Lancet HIV* **2021**; 8:e324–e333.
241. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open* **2020**; 3:e207954.