

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

---



ANNEE 2007

THESE N° 3149 11

Modélisation des relations entre différentes modalités  
de prise en compte des marqueurs d'immunodépression  
et les causes spécifiques de décès non classant SIDA,  
à l'ère des combinaisons antirétrovirales

Directeur de thèse

Mme le Professeur Geneviève CHENE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

Présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 2007

PAR

Benoît MARIN

Né le 25 Juin 1978 à Belfort

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 175994 5

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Pierre Marie PREUX

Mme le Professeur Dominique BORDESSOULE

Mme le Professeur Geneviève CHENE

M. le Professeur Philippe COURATIER

M. le Professeur Alain VERGNENEGRE

M. le Professeur Pierre WEINBRECK

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

Juge

## LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE



Université  
de Limoges

FACULTÉ  
DE MÉDECINE

Le 01.09.2007

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX

ASSESEURS :  
Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Denis VALLEIX  
Monsieur le Professeur PREUX

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S.)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S.)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S.)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S.)	O.R.L.
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION

CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S.)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (C.S.)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S.)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S.)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE

GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S.)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S.)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S.)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S.)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
PIVA Claude	MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (C.S.)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S.)	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	O.R.L.
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S.)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S.)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S.)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S.)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S.)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
------------------	----------------------------

ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.)	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PETIT Barbara	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RONDELAUD Daniel	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
<b><u>P.R.A.G</u></b>	
GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
<b><u>PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS</u></b>	
BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE
<b><u>MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS</u></b>	
DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

## REMERCIEMENTS

Monsieur Pierre Marie PREUX  
Professeur des Universités d'Epidémiologie, Economie de la Santé et  
Prévention  
Praticien Hospitalier

Pierre Marie,  
Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et j'en suis  
très heureux.  
Votre encadrement bienveillant, vos conseils précieux et votre écoute  
ont beaucoup compté pour moi tout au long de ces 4 années de  
spécialisation.  
Merci pour la compréhension, le soutien et la confiance dont vous  
faites preuves à mon égard.  
Je suis ravi de pouvoir poursuivre mon travail à vos côtés l'an  
prochain.  
Recevez ici l'expression de ma profonde reconnaissance, de mon  
respect et mon amitié sincère.

## REMERCIEMENTS

Madame Geneviève CHENE  
Professeur des Universités de Biostatistiques, Informatique Médicale et  
Technologie de Communication  
Praticien Hospitalier

Geneviève,  
Vous m'avez ouvert les portes de l'unité Inserm 593 et avez accepté  
de diriger mon travail réalisé dans le cadre de la collaboration  
CASCADE.  
Je mesure la chance immense de participer à de tels travaux de  
recherche.  
Je vous remercie pour l'expérience inoubliable de ce travail  
enthousiasmant avec vous, les chercheurs de l'unité VIH, les membres  
de la collaboration ainsi que pour les opportunités de soutenir et  
présenter nos résultats loin d'ici.  
J'espère être digne de votre confiance.  
Recevez ici l'expression de mon profond respect.

## REMERCIEMENTS

Madame Dominique BORDESSOULE  
Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

L'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail me touche profondément.

Je vous remercie pour la bienveillance que vous manifestez à mon égard.

Je suis heureux d'avoir dans l'avenir, l'occasion de participer à des travaux en collaboration avec vous et votre service.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

## REMERCIEMENTS

Monsieur Philippe COURATIER  
Professeur des Universités de Neurologie  
Praticien Hospitalier

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.  
J'aurai également la chance de trouver en vous le co-directeur de ma future thèse d'Université.  
Soyez en remercié et veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

## REMERCIEMENTS

Monsieur Alain VERGNENEGRE  
Professeur des Universités d'Epidémiologie, Economie de la Santé et  
Prévention  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Vous me faites le grand honneur de juger ma thèse.  
Je vous remercie pour les enseignements que vous m'avez dispensés  
au cours de mon internat de Santé Publique.  
Je vous remercie également pour votre soutien et votre accueil.  
Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond  
respect.

## REMERCIEMENTS

Monsieur Pierre WEINBRECK  
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse de médecine qui porte sur un sujet dont vous êtes expert.

Je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez accordé lors de nos rencontres.

Recevez ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

## REMERCIEMENTS

Merci à :

Monsieur le Docteur Rodolphe THIEBAUT

Merci Rodolphe pour tous tes conseils, les grandes compétences qui sont les tiennes et que tu as partagé avec moi et ta disponibilité.

Madame Valérie JOURNOT

Valérie, merci infiniment pour tes conseils, ta disponibilité, ta relecture des méthodes et ton esprit d'équipe !

Toutes les personnes rencontrées au cours de ce travail passionnant, mené dans le cadre de la collaboration CASCADE.

Kholoud PORTER, pour votre énergie, votre amabilité, vos conseils et votre bienveillance.

Krishnan BASKHARAN, pour tous les renseignements fournis sur les données.

Dominique COSTAGLIOLA, Maria DORRUCCI, Heiner BUCHER, Osama HAMOUDA, Sarah WALKER, Abdel BABIKER, Maria PRINS, Caroline SABIN, Ronald GESKUS, quel honneur d'avoir été en votre présence. Merci pour vos apports, vos avis et commentaires sur les analyses.

Au comité directeur et au centre coordinateur de la collaboration CASCADE.

Aux patients et aux cohortes membres de la collaboration:

Sydney AIDS Prospective Study, Australia; Sydney Primary HIV Infection cohort, Australia; Southern Alberta Clinic Cohort, Canada; Danish HIV Cohort, Denmark; ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France; ANRS CO4 French Hospital Database, France; Lyon Primary Infection Cohort, France; ANRS CO2 SEROCO Cohort, France; German Cohort, Germany; Greek Haemophilia Cohort, Greece; Italian Seroconversion Study, Italy; Amsterdam Cohort Studies in Homosexual Men and IDUs, Netherlands; Oslo and Ullevål Hospital Cohorts, Norway; Edinburgh Hospital Cohort, Scotland; Badalona IDU Hospital Cohort, Spain; Barcelona IDU Cohort, Spain; Madrid Cohort, Spain; Valencia IDU Cohort, Spain; Swiss HIV Cohort Study, Switzerland; Royal Free Haemophilia Cohort, UK; UK Register of HIV Seroconverters, UK.

## REMERCIEMENTS

Merci :

Aux membres de l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique du CHU, aux membres du laboratoire de Biostatistique de la Faculté de Médecine :

François, Sandra, Fabrice, Henri, Laurent et Pierre Marie,

Je suis très heureux de travailler quotidiennement parmi vous. La place nous a fait parfois défaut, mais le travail, réalisé avec engagement total et esprit d'équipe n'a jamais manqué, et cela est très bien.

J'espère continuer à promouvoir et soutenir à vos côtés une recherche méthodologiquement solide et robuste, avec pour objectif un résultat valide et utile au patient.

Aux membres de l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale pour les stages d'internat effectués parmi eux et au Professeur Dumas pour son accueil.

Aux enseignants qui m'ont donné le goût d'apprendre : Maman, Mme BONNOT, M. BILLEREY.

## REMERCIEMENTS

### **A ma famille,**

A mes parents,

Maman,  
ta présence à mes côtés aujourd'hui est mon plus grand bonheur. Merci pour l'amour qui transparaît dans chacun de tes mots et de tes gestes, merci aussi pour ta rigueur et notre complicité.

Papa,  
nos pudeurs se parlent bien souvent. Merci pour ton amour, ton soutien pendant toutes ces années, pour nos après midi de pêche et nos parties de pétanque explosives.

A ma grande sœur,  
Emmanuelle, merci pour ta présence douce et bienveillante, la compréhension dont tu fais preuve, ton sens de la famille et ton art de la redite qui nous fait tellement rire.

A Eric, pour tes cours de maths intensifs, tes conseils. A Clément et Martin, j'espère que vous êtes contents d'être ici. J'ai réussi à vous faire rater l'école alors à charge de revanche...

A mes grands parents que je n'oublie pas. A ma grand mère, Clara, merci pour ton immense gentillesse et ta confiance. Merci pour tous nos moments partagés et nos souvenirs. Tu aurais été contente aujourd'hui.

A Fanou,  
ma marraine et mille fois bonne fée, pour ta suprême bienveillance, ta discrète attention, ton écoute.

A Denis, Violette.

### **A toi,**

qui partage mes jours, merci pour ta présence, ton soutien, tes attentions qui en disent plus.

## REMERCIEMENTS

### **A mes amis,**

A Eva,  
les rencontres magiques sont rares ici bas, tu fais partie des miennes et j'en suis très heureux. Je nous souhaite bien d'autres appels interminables, d'autres retrouvailles Marseillaises ou Parisiennes, d'autres adieux déchirants.

Anne,  
tu me manques en ce jour. Quelle idée as-tu eu de soutenir ta thèse un 26 octobre à 800 Km d'ici ? Comme tu le dis si bien, c'est très symbolique que nous franchissions le pas ensemble, le même jour. Merci binôme pour nos séances studieuses et nos duos endiablés durant les années Bisontines. A très vite.

Stéphane, dépêche toi de la soutenir cette thèse...de droit, et on y retourne !

Jean-Philippe, Frédéric à très vite pour d'autres soirées et d'autres cocktails aux noms improbables.

Cédric, Jean-Pierre, vivement notre prochaine escapade enjouée aux petits oignons.

Georges et Pénélope, ma famille a beaucoup de chance de vous connaître, merci pour votre grande gentillesse.

Edgar, Fabrice, Alexandre, Gérald, Louise, Carrie, Héméra.

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE</b>	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES DOCUMENTS PLACES EN ANNEXE</b>	<b>20</b>
<b>RESUME</b>	<b>22</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>23</b>
<b>MOTS CLEFS</b>	<b>24</b>
<b>I INTRODUCTION</b>	<b>25</b>
<b>II ETAT DE LA QUESTION</b>	<b>26</b>
<b>1) Problématique</b>	<b>26</b>
<b>2) La collaboration CASCADE</b>	<b>31</b>
<b>3) Objectif</b>	<b>32</b>
<b>III METHODES</b>	<b>33</b>
<b>1) Schéma d'étude</b>	<b>33</b>
<b>2) Population d'étude</b>	<b>33</b>
<b>3) Décès de causes spécifiques</b>	<b>34</b>
<b>4) Modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression</b>	<b>36</b>
5.1) Méthodes employées dans le cadre de risques compétitifs de décès	37
5.1.1) Incidence cumulative	37
5.1.2) Valeurs pronostiques des variables d'immunodépression	37
5.2) Stratégie de modélisation	38
5.2.1) Temps de base	38
5.2.2) Prise en compte du biais de survie sélective	39
5.2.3) Prise en compte de l'hétérogénéité des cohortes	39
5.2.4) Prise en compte des covariables dépendantes du temps	39
5.2.5) Variables introduites dans les modèles	40

5.3) Existence d'erreurs de mesure et d'un problème de disponibilité des valeurs aux temps de calculs – Modèles mixtes	41
5.3.1) Modèle linéaire classique (modèle marginal)	42
5.3.2) Ajout de polynômes du temps dans le modèle	43
5.3.3) Du modèle linéaire classique au modèle linéaire généralisé	43
5.3.4) Du modèle linéaire généralisé au modèle mixte	44
5.3.5) Modèles mixtes obtenus	45
<b>IV RESULTATS</b>	<b>47</b>
<b>1) Population d'analyse</b>	<b>47</b>
<b>3) Causes de décès des patients</b>	<b>48</b>
<b>4) Traitements par cART</b>	<b>51</b>
<b>5) Evénements classant SIDA</b>	<b>51</b>
<b>6) Disponibilité des dosages de CD4, d'ARN VIH et valeurs présentées</b>	<b>51</b>
<b>7) Résultats des modèles prenant en compte le dernier dosage de CD4 et le nadir du nombre de CD4 avant cART et pendant le suivi</b>	<b>54</b>
7.1) Décès par cause classant SIDA	54
7.2) Décès par infection non classant SIDA	58
7.3) Décès par pathologie hépatique	61
7.4) Décès par cancer non classant SIDA	64
7.5) Décès par maladie cardiovasculaire	67
7.6) Décès par suicide et décès par autres causes violentes	70
7.7) Décès par abus de substance	71
7.8) Décès de cause respiratoire	73
7.9) Décès d'autres cause	75
7.10) Décès de cause inconnue	77
<b>8) Résultats des modèles prenant en compte la survenue d'un premier événement classant SIDA (passage au stade C)</b>	<b>79</b>
<b>9) Résultats des modèles prenant en compte le temps passé sous le seuil de 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l</b>	<b>82</b>
<b>V SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS</b>	<b>86</b>
<b>1) Association entre les marqueurs biologiques d'immunodépression et les différentes causes spécifiques de décès</b>	<b>86</b>
<b>2) Association entre la survenue du stade C SIDA et les différentes causes spécifiques de décès</b>	<b>87</b>
<b>3) Association entre le temps passé sous un seuil de 350 cellules x10<sup>6</sup>/l et les différentes causes spécifiques de décès</b>	<b>87</b>
<b>VI DISCUSSION</b>	<b>88</b>

<b>1) Limites potentielles</b>	<b>88</b>
1.1) Qualité des données recueillies	88
1.2) Facteurs de confusion	89
1.3) Biais de confusion par Indication	89
1.4) Sélection de la population d'étude	90
<b>2) Originalité du travail</b>	<b>91</b>
<b>3) Validité interne des résultats</b>	<b>92</b>
<b>4) Validité externe des résultats</b>	<b>93</b>
4.1) Comparaison des résultats aux précédentes études traitant des causes de décès	93
4.2) Décès par infection sévère non classant SIDA	93
4.3) Décès de cause hépatique	94
4.4) Décès par cancer non classant SIDA	95
4.5) Décès par maladie cardiovasculaire	97
4.6) Décès de causes traumatiques (suicides et autres causes violentes)	98
4.7) Décès liés à d'autres causes	98
<b>5) Recommandations</b>	<b>99</b>
5.1) En termes de systèmes d'information	99
5.2) En termes de système de prévention, de dépistage et de soins (hors traitements par cART)	100
5.3) En termes de traitement par cART	100
5.4) En termes de recherche clinique	102
<b>VII CONCLUSION</b>	<b>104</b>
<b>VIII RÉFÉRENCES</b>	<b>106</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>116</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>134</b>

## **LISTE DES DOCUMENTS PLACES EN ANNEXE**

Annexe I : Liste des affections faisant partie de la définition clinique du SIDA de 1993, Center for Disease Control and Prevention (CDC)

Annexe II : CASCADE Collaboration

Annexe III : Liste des catégories de causes de décès selon le projet CoDe

Annexe IV : Juxtaposition de la courbe d'évolution des mesures ponctuelles du nombre de lymphocytes CD4+ au cours du suivi et de la courbe d'évolution des estimations en tous temps de ce marqueur pour 3 patients

Annexe V : Juxtaposition de la courbe d'évolution des mesures ponctuelles de l'ARN VIH plasmatique au cours du suivi et de la courbe d'évolution des estimations en tous temps de ce marqueur pour 3 patients

Annexe V : Programmes développés dans le logiciel SAS® pour la modélisation des Hazard Ratios associés aux différentes modalités de prise en compte de l'immunodépression

Annexe VII : Détail des résultats pour les décès par suicide

Annexe VIII : Détail des résultats pour les décès de cause violente

Annexe IX : Synthèse des principaux résultats :

Association entre les marqueurs biologiques d'immunodépression et les différentes causes spécifiques de décès

Annexe X : Synthèse des principaux résultats :

Association entre la survenue du stade C SIDA et les différentes causes spécifiques de décès

Association entre le temps passé sous un seuil de 350 cellules  $\times 10^6/l$  et les différentes causes spécifiques de décès

Annexe XI : Liste des communications scientifiques réalisées au cours et à l'issue de la réalisation de cette étude

Annexe XII : Poster présenté au cours de la 4<sup>ème</sup> conférence de la Société Internationale du SIDA « 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention ». Sydney, Australie, 22-25 juillet 2007

## RESUME

Titre : Modélisation des relations entre différentes modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression et les causes spécifiques de décès non classant SIDA à l'ère des combinaisons antirétrovirales

Objectif: Evaluer les relations entre différentes modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression et d'infection par le VIH et les causes spécifiques de décès non classant SIDA à l'ère des combinaisons antirétrovirales (cART).

Méthodes: La collaboration CASCADE, constituée de 23 cohortes de séroconvertisseurs en Europe, Canada et Australie, mesure le temps entre la séroconversion et la survenue des causes de décès ou la date de censure. Le modèle à risque proportionnel de Cox a été employé pour chaque cause spécifique de décès. Les modalités de prise en compte de l'immunodépression étaient (i) le dernier dosage de CD4, (ii) le nadir de CD4, (iii) la survenue d'un premier événement classant SIDA et (iv) le temps passé sous le seuil de  $350 \text{ CD4} \times 10^6/\text{l}$  (variables dépendantes du temps). Les analyses étaient ajustées sur l'ARN VIH plasmatique, le premier traitement par cART et les données sociodémographiques.

Résultats: Parmi 9 858 séroconvertisseurs, 597 décès sont survenus pendant 81 110 personnes années de suivi : 158 (26,5%) décès étaient classant SIDA, 333 (55,7%) non classant SIDA (dont 50 infections, 46 pathologies hépatiques, 46 cancers, 36 maladies cardiovasculaires) et 106 de cause inconnue (17,8%). Le décès de cause SIDA était fortement associé aux différentes modalités de prise en compte de l'immunodépression. Il existait une association significative et un effet gradient entre le dernier CD4, le nadir de CD4, le temps passé sous  $350 \text{ CD4} \times 10^6/\text{l}$  et le risque de décès par infection sévère, pathologie hépatique et cancer. De même, il existait une association entre la progression du SIDA et les décès par infection, cause hépatique, cancer et maladie cardiovasculaire.

Conclusion : Les associations mises en évidence constituent un faisceau d'arguments en faveur du nouveau paradigme d'un spectre plus large de la mortalité liée à l'infection par le VIH et ses conséquences clinico-biologiques. Nos résultats plaident pour l'initiation d'un traitement par cART plus précoce. Les événements non classant SIDA devraient être utilisés comme événements d'intérêt dans les essais cliniques évaluant les cART.

## ABSTRACT

Title: Modelling of relations between different markers of HIV-induced immunosuppression and specific causes of death in patients followed in the combination antiretroviral therapy era.

Objectives: To assess the relationship between different markers of HIV-induced immunosuppression and specific causes of death in patients followed in the combination antiretroviral therapy (cART) era.

Methods: We used CASCADE data of 23 European, Australian and Canadian cohorts of adult HIV-seroconverters measuring time from seroconversion to specific cause of death (CoD) or censoring date. Proportional hazards modelling of each specific CoD allowed for delayed entry and competing risks. Potential determinants were (i) latest and (ii) nadir CD4 cell count, (iii) AIDS stage C, and (iv) time spent under 350 cells  $\times 10^6/l$  (time varying covariates). Analyses were adjusted on HIV RNA level, first line cART treatment and socio-demographical characteristics.

Results: Among 9,858 seroconverters, 597 deaths were reported during 81,110 persons-year of follow-up: 158 (26.5%) were AIDS related, 333 (55.7%) non AIDS-related (among those, 50 non-AIDS infections, 46 liver diseases, 46 non-AIDS malignancies, 36 cardio-vascular diseases) and 106 (17.8%) of unknown origin. AIDS-related deaths were strongly associated with all markers of immunosuppression. There were associations and gradient effects between latest CD4 count, nadir of CD4 cell count, time spent under 350 cells  $\times 10^6/l$  and deaths from severe infection, liver disease and cancer. Besides, occurrence of an AIDS stage C was associated with deaths from infection, liver disease, cancer and cardiovascular disease.

Conclusion: Our results contribute to the beam of evidence of a wider spectrum of mortality related to HIV infection and HIV-induced immunosuppression. These informations plead for earlier initiation of cART treatments which could impact on non AIDS related causes of death. The non AIDS related events should be considered as endpoints in clinical trials evaluating cART.

## MOTS CLEFS

Mesh Bilingue 2007 <http://ist.inserm.fr/basismesh/mesh.html>

- 1) Infections à VIH
- 2) Syndrome d'immunodéficience acquise
- 3) Cause de décès
- 4) Lymphocytes T CD4+
- 5) Charge virale
- 6) Agents anti-VIH
- 8) Epidémiologie
- 9) Modèle statistique
- 10) Etudes de cohorte
- 11) Infections bactériennes
- 12) Hépatites virales humaines
- 13) Tumeurs
- 14) Maladies cardiovasculaires

## I Introduction

En 1996, les combinaisons antirétrovirales (cART) ont été introduites dans le traitement des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Rapidement, la disponibilité de ces traitements a été suivie d'une réduction importante de la mortalité liée aux causes classant SIDA (affections faisant partie de la définition clinique CDC du stade SIDA maladie [1], dont la liste est présentée en annexe I), essentiellement dans les pays à haut niveau de vie [2].

De nos jours, les différentes classes thérapeutiques disponibles sont mieux tolérées et encore plus efficaces. La réduction des causes de décès classant SIDA a de fait déplacé la répartition des causes de décès des patients vers une part importante de décès non classant SIDA (dont l'origine ne figure pas sur la liste des affections classant SIDA stade C), dépassant désormais 50% des cas [3].

La communauté scientifique s'interroge actuellement sur le moment optimal pour démarrer un traitement par cART. Certaines études portant sur les décès classant SIDA, semblent indiquer le bénéfice en termes de survie du début d'un traitement plus précoce (pour un niveau de lymphocytes CD4+ moins bas) ou d'un traitement continu par opposition aux interruptions thérapeutiques guidées par les CD4 [4].

De manière concomitante, la question du lien possible entre les conséquences biologiques de l'infection par le VIH, notamment l'immunodépression, et diverses causes de décès non classant SIDA prend de l'importance.

L'implication de l'immunodépression dans la survenue de ces causes de décès non classant SIDA (les plus fréquentes étant les infections bactériennes, les pathologies hépatiques, les cancers et les maladies cardiovasculaires) constituerait un argument fort supplémentaire en faveur de la mise en route d'un traitement par cART plus précoce que les recommandations actuelles [5].

## II Etat de la question

### 1) Problématique

L'introduction en 1996 des cART pour le traitement des patients infectés par le VIH-1, a rapidement démontré son impact en termes de survie globale.

La collaboration CASCADE a montré en 2000 que la probabilité de survie à 10 ans des patients pour lesquels une date de séroconversion est connue était substantiellement augmentée dans la période 1997-1998 (environ 80%) par rapport à la période 1986-1996 (environ 50%), ce dans tous les groupes d'âge [6]. En 2004-2006 les patients suivis dans le cadre de la collaboration CASCADE avaient une probabilité de survie à 10 ans atteignant 96% [7].

L'étude EuroSIDA a montré que le taux global de mortalité des patients a été réduit de 21,6 pour 100 personnes-années de suivi (PA) en 1994 à 2,7 pour 100 PA en 2001. De même, le taux de mortalité des patients n'étant pas au stade C du SIDA était réduit de 3,3 pour 100 PA à 1,1 pour 100 PA pendant la même période [8]. Ainsi, la proportion de décès reliés au VIH a été réduite d'environ 25% par an, tandis qu'une augmentation d'un tiers par an de la proportion de décès non liés au VIH ou aux suicides a été enregistrée [9, 10].

De nos jours, les causes de décès non classant SIDA correspondent à un peu plus de la moitié de l'ensemble des décès [3, 11]. Selon l'étude mortalité 2000, sur les causes de décès en l'an 2000 des patients vivants avec le VIH en France, parmi les 964 patients décédés, les décès non classant SIDA représentaient 50%, les décès classant SIDA 47% et les causes inconnues 3% des cas [3].

Les causes de décès non classant SIDA les plus fréquentes sont désormais :

- Les cancers non classant SIDA [12]. L'étude mortalité 2000 identifiait que 120 des 964 décès étaient dus aux cancers non classant SIDA, soit 13%. Ceux-ci étaient essentiellement des tumeurs solides (103 sur 120) dont près de la moitié étaient des cancers pulmonaires (50 sur 103).
- Les hépatites virales dont l'importance a notamment été soulignée par les cohortes de patients usagers de drogues injectables (UDI) et surtout

d'hémophiles, population présentant une forte prévalence de co-infections [13, 14].

- Les maladies cardiovasculaires qui représentaient 10% des décès des patients suivis entre 1998 et 1999 dans la région Aquitaine et 7% des décès dans l'étude mortalité 2000 [3, 15].

- Les infections bactériennes qui représentaient 6% des décès des patients infectés par le VIH en France en l'an 2000 [15, 16].

Plusieurs explications peuvent être suggérées dans le cadre de cette évolution : le vieillissement de la population infectée par le VIH [17], la proportion importante de co-morbidités par exemple les co-infections par les hépatites virales B et C ou les facteurs de risques traditionnels de cancers et de maladies cardiovasculaires (consommation de tabac et consommation excessive d'alcool) [18-20].

Néanmoins, le virus du VIH lui-même ou la défaillance du système immunitaire durant l'infection chronique par le VIH pourraient avoir des effets propres sur les causes de décès non classant SIDA à l'ère des cART [21]. Ainsi, un bas niveau de CD4 au cours de l'infection, une longue durée d'immunosuppression de même que la survenue d'un événement classant SIDA d'après la définition clinique de 1993 du CDC [1] pourraient constituer des facteurs de risque de pathologies non considérées actuellement comme classant SIDA.

Depuis l'utilisation large des cART, l'incidence des infections non classant SIDA a décliné, passant de 24,1 pour 1000 PA dans l'époque précédent les cART à 8,2 pour 1000 PA dans l'ère des cART [22]. Néanmoins, le taux d'infections bactériennes pulmonaires reste plus important que dans la population générale. Notamment, le risque d'infection invasive par pneumocoque était 60 fois plus important chez les patients infectés par le VIH suivis entre 1996 et 2002 en Espagne que chez les sujets non infectés durant la même période [23]. L'importance de l'intégrité du système immunitaire dans la prévention et la réponse aux infections bactériennes

permet de supposer une plus grande susceptibilité aux infections sévères chez les sujets infectés par le VIH. Une étude cas témoin conduite à l'ère des cART a ainsi identifié un Odds Ratio (OR) de 2,87, (intervalle de confiance à 95%, (IC95%), 1,47-5,60) de développer une infection bactérienne pour un nombre de lymphocytes CD4+ diminué de 100 cellules  $\times 10^6/l$  [22].

Les relations entre les hépatites virales et l'infection par le VIH restent incomplètement élucidées. Des études suggèrent que le VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) [24, 25] en accélérant le passage à l'hépatite chronique active, à la cirrhose, à la maladie hépatique terminale et au décès. De plus, l'immunosuppression pourrait jouer un rôle dans ce processus [26-28], de même que la consommation d'alcool, l'infection chronique par le VHB et les toxicités médicamenteuses.

En effet, une étude conduite sur une cohorte de patients hémophiles infectés par le VIH a identifié que le nombre de lymphocytes CD4+ sanguins était significativement plus bas dans l'année précédant le développement d'une défaillance hépatique dans le cadre d'une co-infection VHC-VIH, par rapport aux patients sans défaillance hépatique [26]. D'autre part, dans le cadre d'une étude chez des sujets infectés par le VHC, le délai médian entre l'infection par le VHC et la cirrhose était significativement plus court chez les patients co-infectés par le VIH (6,9 ans) que chez des patients non co-infectés (23,2 ans). Parmi les sujets co-infectés il existait un ARN VHC plasmatique plus faible lorsque le nombre de lymphocytes CD4+ était supérieur à  $500 \times 10^6$  cellules/l par rapport à un nombre de lymphocytes CD4+ inférieur [27].

L'apparition des traitements par cART a modifié le spectre des cancers survenant chez les patients infectés par le VIH. La proportion des cancers non classant est passée depuis 1996 de 18% à 70% des cancers chez les sujets infectés. De plus, l'incidence des cancers non classant semble augmenter, passant de 3,8/1000 PA (période pré-cART) à 5,7/1000 PA pour

la période de disponibilité des traitements par cART, ce qui est supérieur à l'incidence actuelle des cancers classant SIDA (2,4/1000 PA) [29].

Les hypothèses physiopathologiques qui pourraient relier l'infection par le VIH aux cancers non classant SIDA sont de plusieurs natures.

Il pourrait s'agir en premier lieu de propriétés oncogènes du VIH. Certains virus sont clairement identifiés comme oncogènes, tels que certains types de papillomavirus impliqués dans le cancer du col de l'utérus ou du canal anal, le virus Epstein-Barr impliqué dans la maladie de Hodgkin ou le Virus Herpès 8 impliqué dans le sarcome de Kaposi. Le VIH n'est pas considéré habituellement comme virus oncogène. Il semble cependant dans le cadre du sarcome de Kaposi, que le VIH induise la production de cytokines impliquées dans l'angiogénèse, le chimiotactisme, et la croissance cellulaire [30].

En second lieu, l'inflammation chronique est également connue pour être impliquée dans certains types de cancers par exemple l'inflammation liée à la colonisation de l'estomac par la bactérie *Helicobacter pylori*, qui peut induire la survenue de cancer gastrique. Il pourrait en être de même pour l'inflammation médiée par les cytokines qui est présente chez les sujets infectés par le VIH [31].

Enfin, l'immunodépression est l'hypothèse la plus solide dans le cadre d'une association entre l'infection par le VIH, ses conséquences biologiques et les cancers non classant SIDA. Il a été montré que les patients greffés et traités par immunosuppresseurs avaient des taux d'incidence de cancers supérieurs à la normale [32]. En outre, par rapport aux patients sans cancer, les patients présentant un cancer non classant SIDA avaient un nombre de lymphocytes CD4+ plus bas et des dosages d'ARN VIH plasmatique plus élevés dans une récente étude [29]. De fait, certains auteurs tentent de relier les cancers non classant SIDA à l'immunodépression présentée au cours de l'infection chronique par le VIH.

L'incidence de la maladie coronarienne (infarctus du myocarde et maladie cérébrovasculaire), a augmenté de 26% par année d'exposition aux cART [33, 34]. D'autres facteurs de risque d'événements coronaires sont

augmentés lors du traitement par cART, comme les triglycérides sériques, le cholestérol sérique et le diabète. La question de savoir si ce profil métabolique est lié aux toxicités résultant des antirétroviraux, des interactions entre le VIH et l'endothélium ou de l'infection par le VIH elle-même reste sujet à controverse [35]. La contribution de l'inflammation chronique, de l'immunosuppression et des tendances prothrombotiques dans la pathogénie de la maladie cardiovasculaire peut être suspectée [36].

Des associations ont récemment été identifiées entre les décès par causes non classant SIDA et le nombre de lymphocytes CD4+ mesuré lors du décès [21]. Il s'agissait notamment des décès par cancer et les décès de cause hépatique [37, 38]. Cependant, le caractère concomitant de la mesure du nombre de CD4 et du décès fragilise les conclusions en termes de critère de causalité qui nécessite une séquence temporelle clairement identifiée. On peut en effet concevoir que la défaillance globale d'un organisme précédant le décès s'accompagne également d'une immunodépression chez les personnes prédisposées que sont les patients infectés par le VIH. Ceci pourrait donc inverser le sens de l'association.

Le but de notre étude était d'évaluer la relation entre différentes modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression et d'infection par le VIH et les causes spécifiques de décès et notamment les causes non classant SIDA.

Cette étude a été réalisée dans le cadre de la collaboration CASCADE, <http://www.ctu.mrc.ac.uk/cascade/default.asp>. Les données étaient issues d'une collaboration de cohortes de patients, permettant d'obtenir des dosages des marqueurs biologiques tout au long de l'infection par le VIH.

Plus particulièrement, les marqueurs biologiques d'immunodépression utilisés étaient le dernier dosage de lymphocytes CD4+ disponible mais également le nadir du nombre de lymphocytes CD4+ (la plus basse mesure identifiée au cours du suivi).

Le nadir pourrait en effet posséder une valeur pronostique propre dans le cadre des décès non classant SIDA car marqueur de la sidération la plus profonde subie par le système immunitaire du sujet au cours de son suivi. De plus, il est connu que la réponse du système immunitaire d'un sujet infecté par le VIH au cours d'une immunisation, est liée au nadir du nombre de lymphocytes CD4+ et non au nombre de lymphocytes CD4+ au moment de la vaccination [39].

## 2) La collaboration CASCADE

La collaboration CASCADE a été établie en 1997 grâce à une dotation du programme Biomed 2 de la Commission européenne (BMH4-CT97-2550), le financement a été plus tard complété par le programme-cadre V (QLK2-2000-01431, QLRT-2001-01708).

Le projet en cours est défini par la collaboration entre les investigateurs de 23 cohortes de personnes infectées par le VIH pour lesquelles une date de séroconversion a pu être estimée (séroconvertisseurs). Il s'agit d'un réseau d'épidémiologistes, de statisticiens, de virologues et de cliniciens d'institutions motrices de la recherche sur l'infection par le VIH dans 15 pays européens (France, Allemagne, Pays Bas, Italie, Danemark, Norvège, Espagne, Grèce, Portugal, Suisse, Russie, Estonie, Pologne, Ukraine, Royaume-Uni), ainsi qu'en Australie et au Canada. La liste des cohortes participant à la collaboration est présentée en annexe II. Les séroconvertisseurs sont inclus dans les différentes cohortes localement et nationalement et sont suivis toute leur vie durant.

Le but principal de la collaboration CASCADE est de surveiller les individus nouvellement infectés et ceux déjà inclus dans les études, couvrant ainsi la durée totale de l'infection par le VIH. Le but principal de cette collaboration est de permettre, en mettant les données en commun, de répondre aux questions auxquelles des études simples ne permettent pas de répondre. L'ensemble de données actuelles (mises en commun en juin 2006 et disponibles en octobre 2006) inclut des données portant sur 17 240 séroconvertisseurs.

Les objectifs de CASCADE sont les suivants:

- Estimer les durées de survie et évaluer leurs changements avec le temps.
- Évaluer l'impact des effets indésirables des traitements antirétroviraux sur la survie, en particulier si la thérapie est commencée près de la séroconversion.
- Surveiller les changements de la cause des décès avec le temps.
- Examiner tous les changements des caractéristiques du VIH avec le temps.
- Déterminer l'impact de la résistance transmise, des sous-types de virus, et des facteurs génétiques de l'hôte sur la réponse à la thérapie et les résultats cliniques.
- Caractériser les centres des épidémies de VIH récentes en Europe de l'Est.
- Caractériser la progression initiale de la maladie dans de nouveaux secteurs épidémiques.
- Examiner l'effet des co-infections sur la maladie et la réponse à la thérapie.
- Développer de nouvelles techniques pour faciliter la coordination de la recherche clinique sur le VIH à travers les cohortes européennes.

Les données de suivi des séroconvertisseurs sont précieuses car elles permettent de relier la survenue d'un événement avec le temps écoulé depuis la date de séroconversion. Les séroconvertisseurs fournissent ainsi une occasion unique d'étudier le VIH tout au long de sa période d'infection et de permettre également d'examiner les caractéristiques des infections par le VIH récemment acquises ainsi que leurs changements au cours du temps.

### 3) Objectif

Le but de notre étude était d'évaluer les relations entre différentes modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression et d'infection par le VIH et les causes spécifiques de décès non classant SIDA (plus particulièrement les décès par infections non classant SIDA, causes hépatiques, décès par cancers non classant SIDA, décès par maladies cardiovasculaires).

### III Méthodes

#### 1) Schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective. Cette étude était fondée sur les données de la collaboration CASCADE (Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe), collaboration multicentrique de 23 cohortes en Europe, Canada et Australie (La liste des cohortes participant est présentée en annexe II).

Cette collaboration a été créée par une dotation de l'Union Européenne en 1997 et collige des données de cohortes de patients infectés par le VIH-1 essentiellement à l'âge adulte et pour lesquels il a été possible d'estimer une date de séroconversion (séroconvertisseurs).

Les données utilisées pour cette analyse sont issues de la mise à jour de juin 2006, disponible en octobre 2006.

#### 2) Population d'étude

Les patients éligibles étaient :

- les sujets âgés de plus de 16 ans lors de la séroconversion,
- avec un suivi disponible à l'ère des cART (période débutant à la date du 1<sup>er</sup> janvier 1996).

Notre population cible était la population adulte. De plus, notre objectif nécessitait de restreindre l'analyse à la période qui débutait par la mise à disposition des traitements par cART.

Dans cette analyse nous avons inclus :

- les patients présentant au moins un dosage du nombre de lymphocytes CD4+ et d'ARN VIH plasmatique, 6 mois après la séroconversion,
- les patients traités par cART qui présentaient des dosages disponibles des deux marqueurs dans les 6 mois avant la mise en route du traitement et les 12 mois après mise en route du traitement,

- les patients qui disposaient d'au moins 2 dosages de chaque marqueur au cours du suivi.

La raison du premier critère d'inclusion était la nécessité de disposer de dosages des marqueurs biologiques à partir de l'état d'équilibre (setpoint) de la réplication virale et du système immunitaire, atteint environ 6 mois après la séroconversion. En effet, au cours des premiers mois d'infection on peut assister transitoirement à une flambée répllicative et un effondrement des CD4 qui régressent et cèdent la place à cet état d'équilibre [40].

Le second critère se justifiait de par le fait que pour les patients traités par cART, on souhaitait recruter des patients chez qui les marqueurs biologiques avaient été correctement suivis dans les mois précédant et suivant la mise en route du traitement.

Enfin le troisième critère était lié à des raisons de modélisation.

### 3) Décès de causes spécifiques

Notre variable d'intérêt était le délai de survenue des différentes causes spécifiques de décès.

La classification des causes spécifiques de décès était basée sur la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> version (CIM10), sur la définition clinique du SIDA de 1993 du CDC (Center for Disease Control, USA) [1]. De plus, les cohortes membres de la collaboration CASCADE utilisaient le projet "Coding of Death in HIV" (CoDe) qui est un système de codage récent destiné à collecter et classer de manière uniforme les causes de décès des sujets infectés par le VIH (<http://www.cphiv.dk/CoDe/About/tabid/64/Default.aspx>).

Le projet CoDe a été initié devant le besoin d'harmoniser et de standardiser l'approche utilisée lors de la collecte des données et la revue des causes de décès des patients infectés par le VIH. Un outil commun aux différentes cohortes permet ainsi de favoriser la reproductibilité des études. Ce point était devenu nécessaire au regard d'une proportion significative de décès dans le cadre du VIH désormais causée par des événements non classant

SIDA. De plus, de nombreux événements classant SIDA sont mal identifiés par la CIM 10, certaines pathologies peuvent avoir différentes origines chez les patients infectés par le VIH et ne sont donc pas couvertes par la CIM 10 ou sont la source de mauvaise classification.

A partir de la classification CoDe (annexe III), les catégories de causes de décès constituées pour notre étude étaient les suivantes :

- Les causes classant SIDA issues du regroupement des catégories de décès « CoDe » suivantes : décès par cancer classant SIDA, par infection classant SIDA, et les autres décès classant SIDA de nature non spécifiée.
- Les causes non classant SIDA :
  - Infections non classant SIDA (infection bactérienne, autre infection, autre infection avec sepsis, infection non SIDA de cause inconnue, infection non SIDA de cause inconnue avec sepsis)
  - Pathologies hépatiques (hépatite virale chronique (infection par le virus de l'hépatite C, infection par le virus de l'hépatite B, infection virale B ou C avec cirrhose, infection virale B ou C avec défaillance hépatique) et défaillance hépatique (non liée à une hépatite virale))
  - Cancer non classant SIDA (non lié à une hépatite virale chronique)
  - Maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, pathologie cardiovasculaire)
  - Suicide
  - Abus de substance (intoxication aiguë, intoxication chronique par usage de drogues injectables, intoxication chronique par alcool)
  - Autre cause violente (hors suicide)
  - Pathologie respiratoire
  - Autre cause médicale non classant SIDA
- Les causes inconnues

Dans les cas pour lesquels plusieurs causes de décès étaient rapportées pour un seul sujet, un algorithme de codage était utilisé pour déterminer une seule cause avec l'ordre décroissant de priorité suivant : Maladie

cardiovasculaire, cancer non classant SIDA, cause hépatique, infection non classant, causes classant SIDA, autres causes non classant SIDA et enfin causes inconnues.

#### 4) Modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression

Dans le but de construire un faisceau d'arguments en faveur de la mise en évidence de la relation entre l'immunodépression et certaines causes de décès non classant SIDA, nous avons développé 4 méthodes de prise en compte de celle-ci.

Les différentes modalités étaient les suivantes :

(1) Le dernier dosage du nombre de lymphocytes CD4+ (dernier dosage disponible au moment du décès ou à la date de censure) correspondant à la modalité employée dans les précédents travaux publiés (modèle à confronter aux modèles suivants).

(2) Le nadir du nombre de lymphocytes CD4+ (plus bas nombre de CD4 enregistré) en tant que reflet de l'intensité de l'immunodépression présentée

- au cours du suivi total (2a),

- avant mise en route d'un traitement par cART (2b).

(3) La survenue d'un événement classant SIDA en tant que reflet de l'intensité de l'immunodépression et constituant par lui-même un élément de stress aigu de l'organisme et source de morbi-mortalité

- au cours du suivi total (3a),

- avant mise en route d'un traitement par cART (3b).

(4) Le temps cumulé passé par chaque patient sous le seuil de  $350 \text{ CD4} \times 10^6/\text{l}$  au cours de son suivi, permettant de quantifier la durée de l'immunodépression.

Ces 4 modalités permettaient ainsi de tenir compte de la profondeur de l'immunodépression à différents moments du suivi et intégraient donc la notion d'antériorité de l'exposition. Ces 4 modalités étaient des variables dépendantes du temps.

## 5) Méthodes statistiques

### 5.1) Méthodes employées dans le cadre de risques compétitifs de décès

Lors de l'étude de délais de survenue d'évènements, il peut exister plusieurs types d'évènements, par exemple différentes causes de décès. Ce type de situation est dénommée risques concurrents ou risques compétitifs. Selon la définition de Gooley, un risque compétitif est un événement qui gêne l'observation de l'événement d'intérêt ou altère sa probabilité de survenue [41]. En effet, la survenue d'un décès de cause spécifique pour un patient le retire des patients à risque de décéder d'une autre cause.

Notre démarche statistique menée dans le cadre des risques compétitifs de décès a consisté tout d'abord en une analyse descriptive puis dans un second temps à une modélisation.

#### 5.1.1) Incidence cumulative

Pour calculer la probabilité de survenue des différents décès de cause spécifique en fonction du temps, nous avons déterminé leurs incidences cumulatives comme cela est recommandé par Kalbfleisch et Prentice. [41, 42]. En effet, le complémentaire de l'estimateur classique de Kaplan Meier est biaisé dans le cas de risques compétitifs de décès. Le calcul d'une fonction de survie liée à une cause spécifique de décès ne peut être réalisé en considérant les autres patients comme censurés à leur date de décès (la censure d'un patient à un temps donné  $t$  correspondant à la sortie d'étude de celui-ci, au temps  $t$ , avec le statut « vivant » (sans hypothèse sur le devenir de celui-ci)). Il a en effet été montré qu'une prise en compte inadéquate de ce type de données, conduisait à une surestimation de la probabilité d'événement d'intérêt en présence de risques compétitifs.

#### 5.1.2) Valeurs pronostiques des variables d'immunodépression

Nous avons utilisé le modèle du type « cause specific hazard » [43] qui est basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox tout en ignorant d'un point de vue de la modélisation les décès de causes compétitives. En effet,

les patients décédant d'une cause autre que la cause d'intérêt sont censurés à droite. Cette approche est utilisable lorsque le but de l'analyse est d'évaluer la valeur pronostique d'une variable dans la survenue de décès de cause spécifique. Cette approche modélise ainsi un «risque relatif de cause spécifique» (cause specific hazard ratio (HR)) dont l'interprétation est celle d'un risque relatif. De plus, il est possible d'utiliser des covariables dépendantes du temps, fondamentales dans le cadre de ce travail.

## 5.2) Stratégie de modélisation

Le modèle à risques proportionnels de Cox fait partie des modèles d'analyse de survie permettant de mettre en évidence les facteurs associés avec une différence de survie entre groupes. Les données de survie comportent des délais de survenue des événements d'intérêt et permettent la prise en compte des sujets perdus de vue ou n'ayant pas présenté l'événement à la date de point de l'étude (sujets censurés dans ces deux derniers cas). La date de point de l'étude correspond à l'arrêt du suivi des patients.

Le modèle de Cox a été utilisé pour évaluer les valeurs pronostiques du dernier dosage de CD4, du nadir de CD4, du stade SIDA C du patient et du temps cumulé sous un certain seuil d'immunodépression dans le cadre de la survenue des causes de décès non classant SIDA.

Nous avons réalisé des modèles multivariés pour chaque cause spécifique de décès.

### 5.2.1) Temps de base

Le temps de base de l'analyse était le temps depuis la date de séroconversion jusqu'à la fin du suivi, celui-ci correspondant à une date de décès ou à la dernière date pour laquelle le patient était connu vivant.

Les dates de séroconversion des cohortes participant à la collaboration CASCADE étaient établies de différentes manières par les cohortes : la date médiane entre le dernier test VIH séronégatif et le premier test VIH séropositif (le délai entre ces deux dernières dates ne dépassant pas 3 ans), la date d'une preuve biologique de séroconversion, la date de survenue d'une

manifestation clinique de séroconversion, et d'autres méthodes. Les autres méthodes utilisées étaient basées sur l'estimation de la distribution cumulative des infections au moyen de techniques mathématiques pour les données à intervalles censurés ou sur la disponibilité d'un test sérologique positif dans les 2 ans suivant le début d'une épidémie locale [44].

#### 5.2.2) Prise en compte du biais de survie sélective

Les analyses permettaient une entrée retardée des patients dans les modèles pour tenir compte du délai entre la date de séroconversion et l'entrée dans la cohorte.

En effet, compte tenu du délai entre la date estimée de séroconversion et la date d'entrée dans la cohorte, pour être inclus, il était nécessaire de survivre entre la date de séroconversion et l'entrée dans la cohorte. Ceci peut mener à un biais de survie sélective (les patients inclus dans les cohortes étant alors non représentatifs des sujets ayant séroconverti). Ceci correspond à la notion de troncature à gauche et l'entrée retardée permet d'ajuster les estimations sur ce biais de survie sélective.

#### 5.2.3) Prise en compte de l'hétérogénéité des cohortes

Les analyses ont été stratifiées par cohorte pour tenir compte de l'hétérogénéité entre les cohortes, ceci correspondait à un ajustement supplémentaire des modèles.

#### 5.2.4) Prise en compte des covariables dépendantes du temps

Dans le modèle de survie de Cox, habituellement les variables utilisées sont dites « fixes », c'est-à-dire qu'elles sont stables et déterminées à l'origine du suivi. Cependant, une extension du modèle à risques proportionnels permet l'utilisation de variables pouvant varier tout au long du suivi.

Une covariable dépendante du temps est une variable qui prend en compte cette modification de l'exposition d'un sujet au cours de son suivi dans une enquête de cohorte. Ainsi, la valeur de l'exposition d'un sujet Y à la variable X qui sera prise en compte pour le calcul du risque relatif pourra être

différente lors de la survenue d'un événement au temps K et lors de la survenue de l'événement au temps K+1 [45].

Les covariables dépendantes du temps permettent ainsi de prendre en compte les évolutions de variables qu'elles soient du type binaire (stade C du SIDA survenu oui/non) ou quantitatives (dosages biologiques des marqueurs d'infection) monotones ou non [46].

Les différentes mesures du nombre de lymphocytes CD4+, d'ARN VIH et le temps passé sous un certain seuil de CD4 sont mesurées tout au long du suivi, il s'agit donc de covariables à changements multiples puisque chaque dosage va potentiellement entraîner une modification de la valeur prise en compte.

Par contre, la variable stade C SIDA est une variable à changement unique, puisqu'un sujet infecté par le VIH passe au stade SIDA lors de la survenue d'une des affections définissant ce stade et ce de façon définitive.

Lors de la survenue d'un événement au temps K, la valeur de la variable dépendante du temps qui sera utilisée, sera la dernière valeur disponible au temps K, les mesures réalisées après cette date ne sont pas prises en compte car leurs dates d'occurrence sont postérieures à l'événement.

#### 5.2.5) Variables introduites dans les modèles

Les variables introduites dans les modèles multivariés étaient les suivantes :

- Le nombre de lymphocytes CD4+ : dernier dosage et nadir (au cours du suivi ou avant initiation d'un traitement par cART), covariable dépendante du temps à changements multiples, a été catégorisé en fonction des seuils cliniquement pertinents : <50, 50 à 199, 200 à 349 et  $\geq 350$  cellules  $\times 10^6/l$ .
- Le seuil de CD4 utilisé pour calculer la variable temporelle à changements multiples a été fixé à 350 cellules  $\times 10^6/l$  compte tenu du seuil qu'il représente en termes de recommandation de prescription. Ce temps passé sous 350 cellules a été catégorisé selon la distribution de cette variable : 0-1 an, 1-3 ans, 3-6 ans, 6 ans et plus.

- La survenue d'un stade SIDA C (au cours du suivi ou avant initiation d'un traitement par cART) était également considérée comme dépendante du temps à changement unique.

- La variable ARN VIH plasmatique (au cours du suivi ou avant initiation d'un traitement par cART) a été catégorisée de la manière suivante:  $<5$  vs.  $\geq 5$   $\log_{10}$  copies/ml. Il s'agissait d'une covariable dépendante du temps à changements multiples.

- Les ajustements étaient réalisés sur les autres caractéristiques connues pour être associées avec la survie chez les patients infectés par le VIH qu'ils soient traités par cART ou non. Ceci incluait les variables sociodémographiques fixes : sexe, âge lors de la séroconversion ( $<35$  ans vs.  $\geq 35$  ans), mode présumé de transmission du VIH (UDI vs. autres modes). Les estimateurs étaient également ajustés sur le statut VHC au temps de base.

- Les traitements peuvent également influencer la survie liée aux causes autres que liées au SIDA [37, 47]. Nous avons donc ajusté les modèles sur la mise en route d'un traitement par cART : (1) traitement par inhibiteur de protéase, (2) traitement par autre cART : inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase (INRT) et inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT) versus (3) jamais traité par cART. Cette variable était également une covariable dépendante du temps à changement unique. Les analyses étaient réalisées en intention de continuer le traitement, c'est-à-dire qu'à partir de la date de début de traitement par un certain type de cART, on faisait l'hypothèse que le patient restait sous ce traitement jusqu'à la fin du suivi.

### 5.3) Existence d'erreurs de mesure et d'un problème de disponibilité des valeurs aux temps de calculs – Modèles mixtes

Les mesures de variables biologiques (nombre de lymphocytes CD4+ et ARN VIH plasmatique), peuvent prendre des valeurs extrêmes, plus élevées ou plus faibles que les réelles valeurs du phénomène. Celles ci constituent donc

des erreurs de mesure. Il était nécessaire de tenter de maîtriser ces erreurs qui pouvaient aboutir à des mesures d'association biaisées.

De plus, pour ces variables biologiques, une valeur disponible à un temps d'événement précoce n'était pas présente pour plus de la moitié des patients. Il était donc nécessaire de prévoir une modalité d'imputation de valeurs de CD4 et d'ARN VIH dans les cas de décès précoces pour permettre les modélisations.

Ces deux problèmes méthodologiques ont été résolus par la réalisation d'imputations de valeurs en tous temps, issues de prédictions réalisées sur la base de modèles linéaires généralisés mixtes d'évolution des dosages de CD4 d'une part, et d'ARN VIH plasmatique d'autre part [48]. Il a été montré dans le cadre de l'infection par le VIH, que les analyses prenant en compte les imputations issues de modèles mixtes, conduisaient à des estimations plus proche de la réalité que les modèles prenant en compte les valeur observées [49]. Ces modèles généralisés étaient adaptés au caractère déséquilibré des données (nombres différents de mesures par individu et à des temps variables).

### 5.3.1) Modèle linéaire classique (modèle marginal)

Le point de départ du modèle linéaire généralisé mixte est le modèle linéaire classique. Le modèle linéaire a pour but d'expliquer une variable d'intérêt quantitative  $Y$  suivant une loi normale, à partir de variables explicatives. Dans le cadre de notre étude, le but était de modéliser l'évolution des dosages de CD4 d'une part et d'ARN VIH plasmatique d'autre part, de manière à pouvoir prédire une valeur en tous temps.

La variable explicative principale était le temps depuis la séroconversion noté  $T_j$  et le modèle à obtenir était du type :

$$Y_j = \beta_0 + \beta_1 T_j + e$$

$Y_j$  est la valeur de la variable  $Y$  au temps  $T_j$ ,

$\beta_0$  représente l'intercepte moyenne des données (moyenne des données prédites à  $T_j = 0$  (date de séroconversion)),

$\beta_1$  la pente moyenne d'évolution des données,  
e est le résidu aléatoire.

### 5.3.2) Ajout de polynômes du temps dans le modèle

Une telle évolution ne peut toutefois pas être considérée comme linéaire et pour suivre les inflexions et modifications de pente successives des évolutions visualisées, des termes d'ordres supérieurs du temps (polynômes du temps) ont été introduits. Le nombre de polynômes du temps était augmenté progressivement grâce à l'utilisation du critère d'information d'Akaike (indiquant si l'ajout de polynômes du temps améliorerait le modèle) et ce jusqu'à obtention d'un manque de convergence du modèle. Le modèle s'écrivait donc :

$$Y_j = \beta_0 + \beta_1 \cdot T_j + \beta_2 \cdot T_j^2 + \beta_3 \cdot T_j^3 + \dots + \beta_p \cdot T_j^p + e$$

$Y_j$  est la valeur de la variable Y au temps  $T_j$ ,

$\beta_0$  représente l'intercepte moyenne des données (moyenne des données prédites à  $T_j = 0$  (date de séroconversion)),

$\beta_1$  la pente moyenne d'évolution des données,

$\beta_2 - \beta_p$  coefficients associés aux polynômes du temps,

p nombre maximal de polynômes introduits dans le modèle,

les différents paramètres  $\beta$  sont appelés effets fixes car appliqués à l'ensemble de la population,

e est le résidu aléatoire.

### 5.3.3) Du modèle linéaire classique au modèle linéaire généralisé

Dans le cadre de données longitudinales (données répétées pour un même individu), il est nécessaire de prendre en compte la corrélation existant entre les données d'un même individu.

En effet, il existe une structure hiérarchique (multi niveaux) du type niveau 1 : individu, niveau 2 : données biologiques aux différents temps, responsables d'une corrélation entre les données qu'il convient de prendre en compte.

De par l'effet individu, la mesure réalisée chez un sujet  $i$  au temps  $T+1$  est plus proche de la valeur mesurée au temps  $T$  chez le même patient que de la valeur au même temps chez le sujet  $z$ . En l'absence de la prise en compte de l'existence d'une corrélation entre les données, les estimations peuvent ainsi être erronées de même que la variance de ces estimations. La prise en compte de la corrélation entre les données passe par la modélisation de la matrice de variance-covariance des données pour chaque individu, celle-ci identifie, quantifie la covariance et donc la corrélation. Son estimation est fondée sur le maximum de vraisemblance.

#### 5.3.4) Du modèle linéaire généralisé au modèle mixte

Les dosages de CD4 et d'ARN VIH plasmatique présentent de nombreuses variations intraindividuelles en fonction du temps et de fortes variations interindividuelles. Il était donc licite de disposer d'un modèle prenant en compte l'évolution moyenne des valeurs de ces marqueurs dans la population et tenant compte des spécificités individuelles. Ceci permettait d'aboutir à des paramètres adaptés à l'échelon individuel pour une prédiction satisfaisante des marqueurs biologiques.

Notamment, il paraît adapté d'utiliser une intercepte aléatoire (une intercepte pour chaque sujet) qu'il convient de tester par rapport à 0 et qui traduit lorsqu'elle est significativement différente de 0 que le niveau de base de l'individu (à  $T_j=0$ ) ne peut pas être considéré comme égal à  $\beta_0$ . De la même façon, il était nécessaire de prévoir et de tester la significativité de pentes aléatoires dans le modèle de façon à traduire la différence de pentes d'évolution des dosages du sujet par rapport à l'évolution moyenne de la population. Comme dans le cas des effets fixes, il a été décidé d'utiliser des polynômes du temps de manière à ce que le modèle et les prédictions suivent au mieux les données.

Le modèle s'écrivait donc :

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \cdot T_j + \beta_2 \cdot T_j^2 + \beta_3 \cdot T_j^3 + \dots + \beta_p \cdot T_j^p + b_0 + b_1 \cdot T_j + b_2 \cdot T_j^2 + \dots + b_p \cdot T_j^p + e$$

- $Y_{ij}$  est la valeur de la variable Y du sujet i au temps j,
  - l'interprétation des effets fixes  $\beta$  est identique au modèle précédent,
  - $b_0$  représente la différence d'intercepte de l'individu par rapport à l'ensemble de l'échantillon ( $\beta_0+b_0$  représentant donc le niveau de l'individu à  $t_0$ ),
  - $b_1$  est la différence de pente de l'évolution des valeurs d'un individu par rapport à l'ensemble de l'échantillon ( $\beta_1+b_1$  représentant donc la pente d'évolution des valeurs pour l'individu),
  - $b_p$  sont les paramètres individuels associés aux polynômes du temps.
- Les différents paramètres b sont appelés effets aléatoires car sont propres à chaque individu,
- e est le résidu aléatoire.

Le modèle ci-dessus est donc un modèle linéaire mixte associant des effets fixes applicables pour l'ensemble de l'échantillon et des effets aléatoires propres à chaque individu, permettant une prédiction des valeurs biologiques aux temps de décès.

L'utilisation d'effets aléatoires permet de prendre en compte la corrélation existant entre les données et considère une matrice de corrélation entre les effets aléatoires.

### 5.3.5) Modèles mixtes obtenus

Les modèles mixtes ont été obtenus après ajouts successifs des termes fixes puis aléatoires et en vérifiant l'intérêt de ceux-ci sur la base du critère d'information d'Akaike. Les modèles finaux sont du type :

Pour les CD4 :

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \cdot T_j + \beta_2 \cdot T_j^2 + \beta_3 \cdot T_j^3 + \beta_4 \cdot T_j^4 + \beta_5 \cdot T_j^5 + b_0 + b_1 \cdot T_j + b_2 \cdot T_j^2 + e$$

Pour l'ARN VIH plasmatique :

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \cdot T_j + \beta_2 \cdot T_j^2 + \beta_3 \cdot T_j^3 + \beta_4 \cdot T_j^4 + b_0 + b_1 \cdot T_j + b_2 \cdot T_j^2 + e$$

L'utilisation de ces équations lors de la procédure de modélisation de Cox permet de déterminer pour un temps  $T_j$  précis le dosage biologique imputé pour un patient donné.

Pour illustrer l'intérêt des modèles obtenus ci-dessus, l'annexe IV présente pour 3 patients, la juxtaposition de la courbe d'évolution des mesures ponctuelles du nombre de lymphocytes CD4+ au cours du suivi et de la courbe d'évolution des estimations en tous temps de ce marqueur.

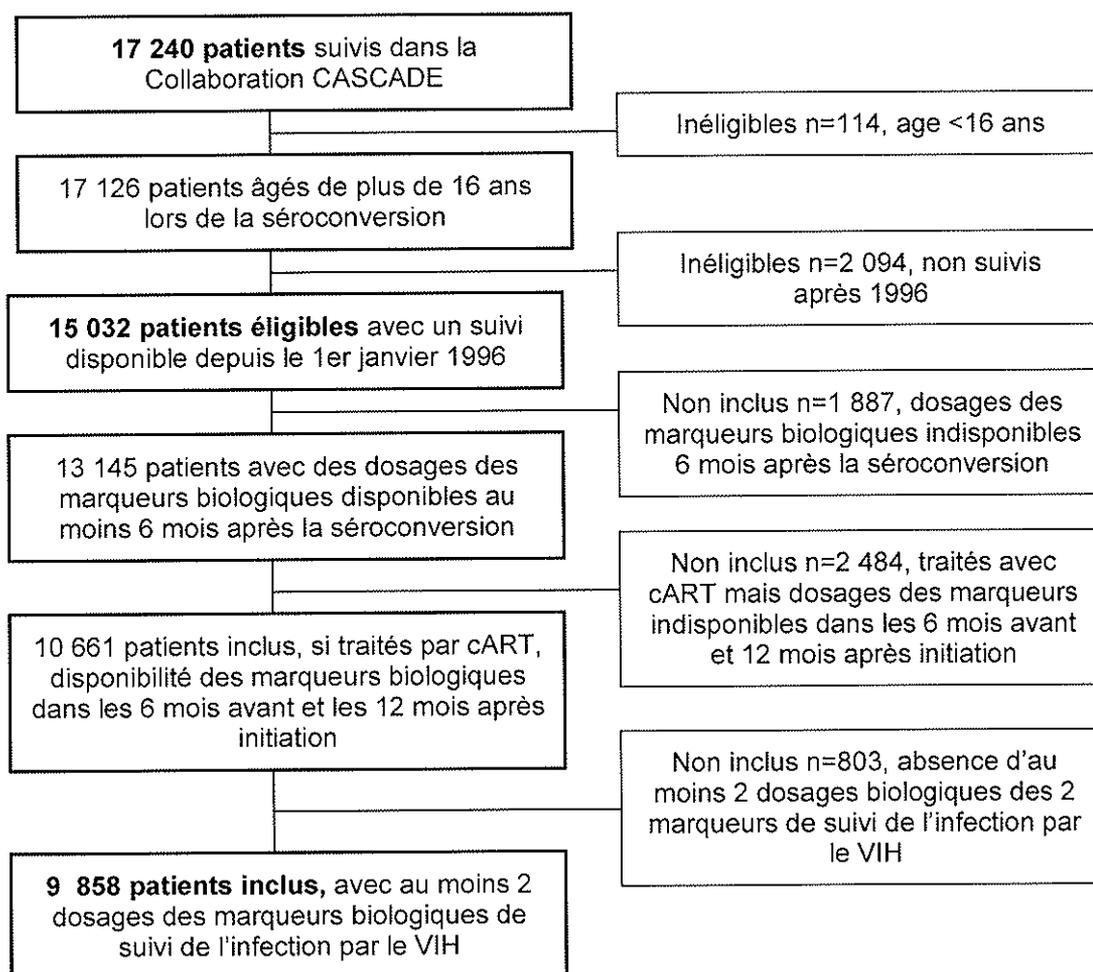
L'annexe V présente pour 3 patients, la juxtaposition de la courbe d'évolution des mesures ponctuelles de l'ARN VIH plasmatique au cours du suivi et de la courbe d'évolution des estimations en tous temps de ce marqueur.

L'annexe VI présente un exemple des programmes développés dans le logiciel SAS® (v.9.1.3, SAS institute, Cary, NC), pour la modélisation des Hazard Ratios, associés aux différentes modalités de prise en compte de l'immunodépression.

## IV Résultats

### 1) Population d'analyse

Parmi 17 240 patients inclus dans la collaboration CASCADE en juin 2006, 9 858 patients suivis à l'ère des cART satisfaisaient à nos critères d'inclusion (Figure 1).



cART : Combinaison d'antirétroviraux.

Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus dans la collaboration CASCADE en juin 2006, éligibles et inclus dans l'analyse.

## 2) Caractéristiques sociodémographiques des patients

Les patients inclus étaient principalement masculins (76,7%). Les modes de transmission du VIH étaient les relations sexuelles homosexuelles (54,3%), les relations sexuelles hétérosexuelles (26,2%), l'usage de drogues injectables (14,5%), et les autres modes (5,0%) constitués des infections par injection de produits biologiques contaminés ou greffe de tissus contaminés.

Quand le statut vis à vis de l'hépatite C des patients était connu au temps de base, (7 793 patients, 79%), celui-ci était positif dans 21,9% des cas. La date médiane de séroconversion était Juillet 1996 (intervalle interquartile (IQR), Juin 1992-Décembre 2000) et l'âge médian lors de la séroconversion était de 30 ans (IQR, 25,3–36,6).

La date de séroconversion était principalement estimée par le temps médian entre le dernier test VIH séronégatif et le premier test VIH séropositif (92,8%). Les autres modalités étaient la date d'une preuve biologique de séroconversion (4,4%), la date de survenue d'une manifestation clinique de séroconversion (1,8%), et les autres méthodes (1%).

La durée médiane de survie jusqu'au décès ou la censure était de 24,8 ans et le délai médian entre la date de séroconversion et la date d'entrée dans la cohorte était de 6,6 mois (IQR, 1,5–14,5).

## 3) Causes de décès des patients

Au cours des 81 110 personnes années de suivi, 597 décès sont survenus.

L'incidence cumulative à 10 ans était de 5,7%.

Les causes de décès classant SIDA contribuaient à 158 décès (26,5%): 28 décès étaient dus aux cancers classant SIDA, 27 décès dus aux infections non classant SIDA et 103 décès dus à une cause classant SIDA non spécifiée (Tableau 1).

Les causes non classant SIDA représentaient 55,7% de l'ensemble des décès. Parmi eux, 50 décès étaient dus aux infections non classant, 46 étaient dues aux causes hépatiques, 46 aux décès par cancer non classant SIDA, et 36 dus aux maladies cardiovasculaires, ces 4 causes constituant un total de 178

décès (29,8% des décès). Les incidences cumulatives à 10 ans pour ces causes étaient de respectivement 0,51%, 0,23%, 0,51%, et 0,26%. (Figure 2).

De plus, 38 patients se sont suicidés, 34 sont décédés d'abus de substance, 20 d'autres causes violentes (hors suicide), 20 de cause respiratoire et 43 patients sont décédés d'autres causes médicales non classant SIDA, soit un total de 25,9% pour ces 5 dernières causes.

Enfin 106 causes étaient inconnues, soit 17,8%.

Tableau 1 : Répartition des causes de décès des patients et distribution des dosages de CD4 réalisés au cours du suivi.

	Distribution		Durée d'infection par le VIH (années)		Nombre de CD4 ( $\times 10^6/l$ )					
	Nombre	%	Médiane	IQR	Nadir avant cART		Nadir pendant le suivi		Dernier CD4	
					Médiane	IQR	Médiane	IQR	Médiane	IQR
Patients censurés	9261	-	7,6	(3,4 - 11,9)	304	(204 - 432)	281	(180 - 413)	498	(351 - 682)
Causes de décès										
Décès classant SIDA	158	26,5	8,6	(6,0 - 13,2)	42	(10 - 170)	28	(7 - 68)	45	(10 - 145)
Infection non classant SIDA	50	8,4	8,4	(5,2 - 14,5)	115	(39 - 240)	79	(28 - 188)	189	(32 - 397)
Pathologie hépatique	46	7,7	12,2	(9,8 - 15,2)	110	(53 - 215)	95	(39 - 200)	159	(96 - 308)
Cancer non classant SIDA	46	7,7	8,4	(7,0 - 12,6)	211	(97 - 308)	159	(76 - 254)	236	(134 - 406)
Maladie cardiovasculaire	36	6,0	11,0	(7,1 - 14,8)	170	(92 - 268)	149	(58 - 253)	270	(116 - 501)
Suicide	38	6,4	7,7	(4,3 - 10,7)	298	(180 - 414)	291	(145 - 397)	513	(327 - 831)
Abus de substance	34	5,7	6,2	(4,6 - 9,7)	182	(81 - 403)	157	(46 - 388)	292	(100 - 483)
Cause violente	20	3,3	7,5	(3,8 - 12,9)	337	(269 - 498)	318	(165 - 430)	629	(377 - 781)
Pathologie respiratoire	20	3,3	8,3	(6,6 - 10,6)	140	(15 - 258)	20	(5 - 171)	25	(5 - 356)
Autres causes	43	7,2	10,4	(7,0 - 12,3)	170	(88 - 306)	126	(42 - 239)	252	(88 - 455)
Causes inconnues	106	17,8	9,8	(5,8 - 13,0)	163	(80 - 274)	120	(47 - 252)	250	(103 - 430)
Patients décédés globalement	597	100,0	9,0	(5,8 - 12,7)	150	(40 - 269)	100	(20 - 240)	190	(49 - 420)

IQR, intervalle interquartile.

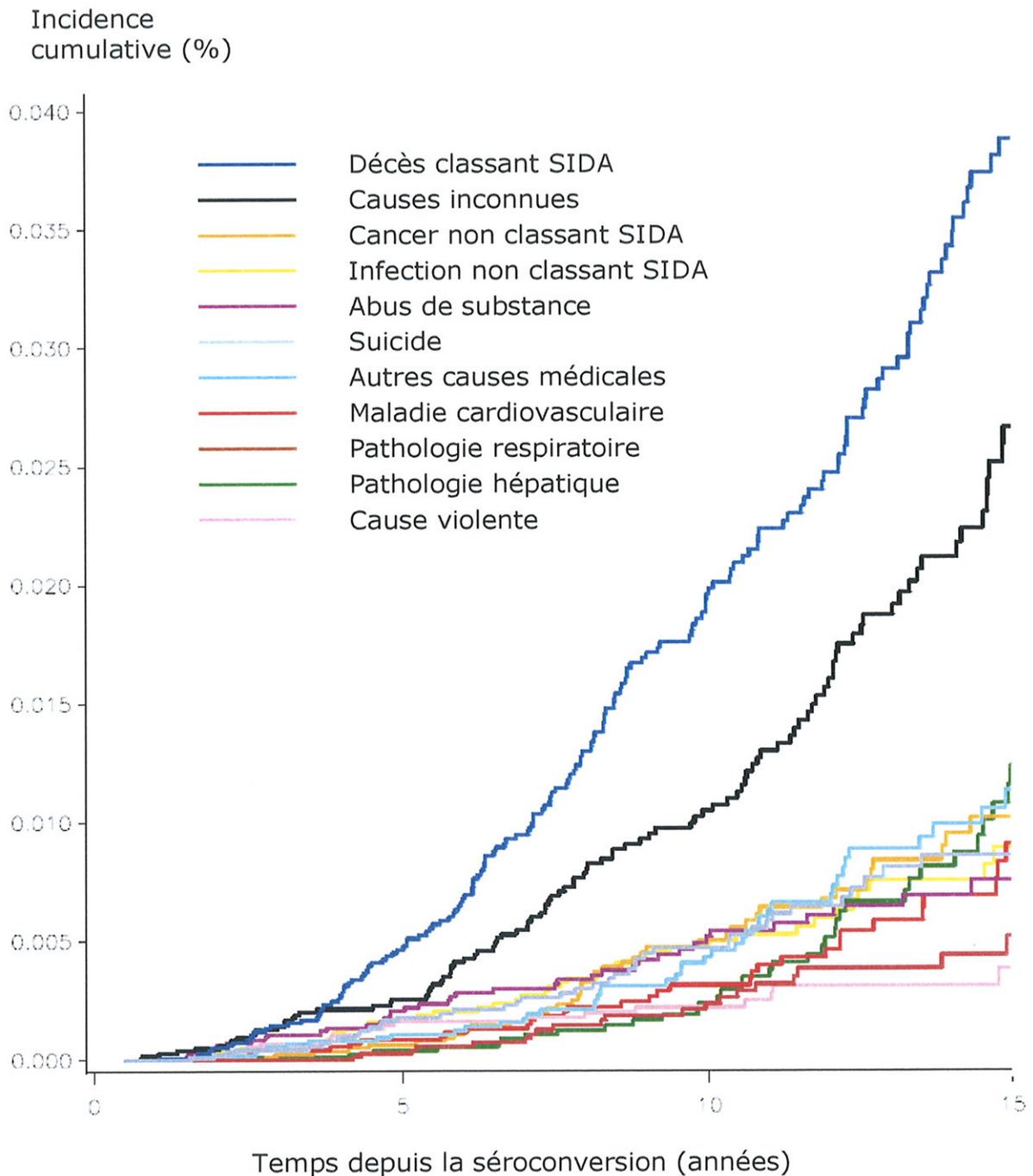


Figure 2: Incidences cumulatives des différentes causes spécifiques de décès (la légende présente de haut en bas les causes de décès dans l'ordre décroissant des incidences cumulatives à 10 ans).

#### 4) Traitements par cART

Pendant le suivi, 6 530 patients (66,3%) ont débuté un traitement par cART, 743 (7,5%) étaient uniquement traités par monothérapie ou bithérapie et 2 585 (26,2%) sont restés non traités. Parmi les patients traités par cART, 3 884 étaient initialement naïfs d'antirétroviraux soit 59,5%.

Le temps médian entre la séroconversion et l'initiation d'un traitement par cART était de 3,8 années (IQR, 1,3-7,3). Les médianes des derniers dosages du nombre de lymphocytes CD4+ et d'ARN VIH plasmatique avant l'initiation d'un traitement étaient 324 cellules x 10<sup>6</sup>/l (IQR, 211-475) et 4,6 log<sub>10</sub> copies/ml (IQR, 3,7-5,2), respectivement.

Le traitement par cART de première ligne était principalement constitué d'inhibiteurs de protéase (51%) et d'inhibiteurs non nucléosidique de la reverse transcriptase (30%). Les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs de protéase boostés contribuaient à 10% et 9%, respectivement. Ces traitements par cART étaient respectivement 92,5%, 3,1%, 4,2% et 0,2% dans la période 1996-1997; 48,4%, 40,0%, 9,4% et 2,2% dans la période 1998-2001, enfin 15,2%, 39,0%, 16,7% et 29,1% de 2002 jusqu'à nos jours.

#### 5) Evénements classant SIDA

Pendant le suivi, 1 280 patients (13,0%) ont développé au moins un événement classant SIDA. L'incidence cumulative à 10 ans du stade SIDA C était de 0,10. Les 4 événements classant SIDA les plus fréquents étaient le sarcome de Kaposi, (16,9% de l'ensemble des événements), les candidoses (13,1%), la tuberculose (13,4%) et les infections à *Pneumocystis carinii pneumonia* (10,3%).

#### 6) Disponibilité des dosages de CD4, d'ARN VIH et valeurs présentées

Le nombre médian de mesures d'ARN VIH plasmatique et des lymphocytes CD4+ était de 12 (IQR, 5-23) et 15 mesures (IQR, 6-29) respectivement. Parmi les patients décédés, le temps médian entre le nadir du nombre de

CD4 et le décès était de 1,40 an (IQR, 0,40-3,25), tandis que le délai médian entre le dernier dosage de CD4, le dernier dosage d'ARN VIH plasmatique et le décès étaient de 2,5 mois (IQR, 1,0-5,6) et 3,0 mois (IQR, 1,2-6,4) respectivement.

Lorsque l'on considérait la distribution des valeurs de CD4 (dernier CD4 et nadir) en fonction de la cause de décès, il apparaissait que le dernier dosage de CD4 était plus élevé que le nadir avant cART, lui-même plus élevé que le nadir au cours du suivi, ce, pour la plupart des causes de décès (Figure 3).

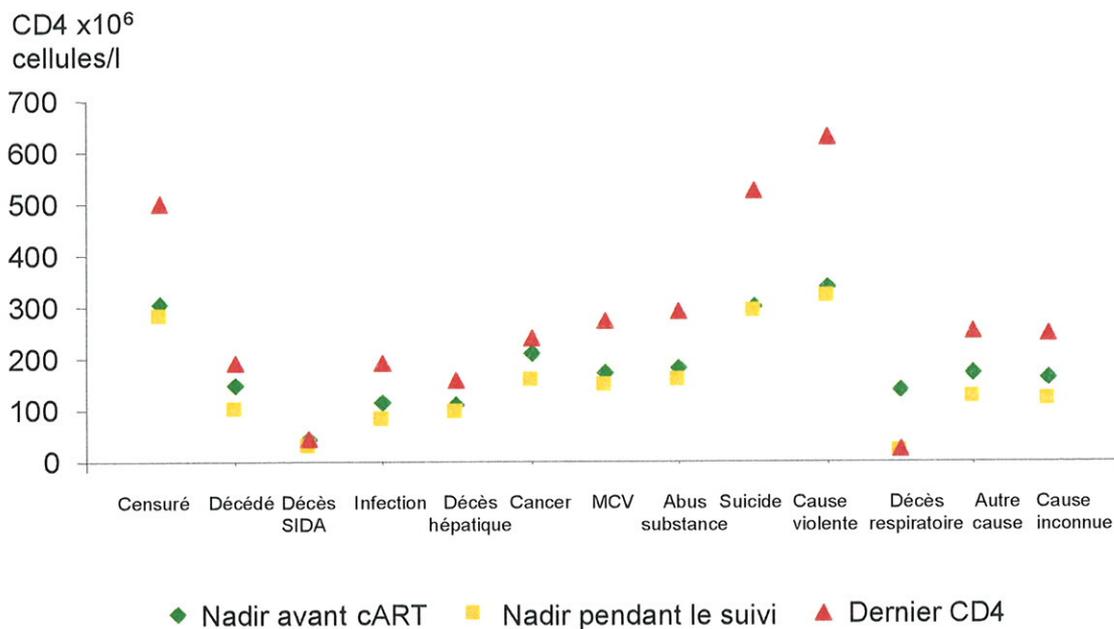


Figure 3: Mesures du dernier dosage de CD4 disponible, du nadir de CD4 avant début d'un traitement par combinaisons antirétrovirales (cART) et du nadir de CD4 pendant le suivi, en fonction du statut du patient lors de la date de point (censuré/décédé) et selon la cause de décès.

Durant le suivi, les personnes décédées d'une cause classant SIDA présentaient une immunosuppression sévère et le dernier dosage de CD4, le nadir au cours du suivi ainsi que le nadir de CD4 avant cART avaient des valeurs proches. La médiane du nadir au cours du suivi était de 28 cellules

$\times 10^6/l$  (IQR, 7-68) pour ces personnes, tandis que les patients décédés de causes non classant présentaient une immunosuppression plus modérée.

La médiane du nadir de CD4 au cours du suivi était de 79 (IQR, 28-188) et 95 (IQR, 39-200) cellules  $\times 10^6/l$  pour les décès par infection ou pathologie hépatique et était de 159 (IQR, 76-254) et 149 (IQR, 58-253) cellules  $\times 10^6/l$  quand les causes de décès étaient les décès par cancer non classant et maladie cardiovasculaire. Inversement, les patients décédés de suicide ou causes violentes présentaient un dernier CD4 et un nadir de CD4 au cours du suivi peu altéré : 291 (IQR, 145-398) et 318 (IQR, 165-430) respectivement, c'est-à-dire du même ordre que les patients censurés.

Les patients décédés de cause respiratoire présentaient un nadir médian très bas : 20 (IQR, 5-171) ce qui permet de s'interroger sur la nature exacte de ces décès.

7) Résultats des modèles prenant en compte le dernier dosage de CD4 et le nadir du nombre de CD4 avant cART et pendant le suivi

7.1) Décès par cause classant SIDA

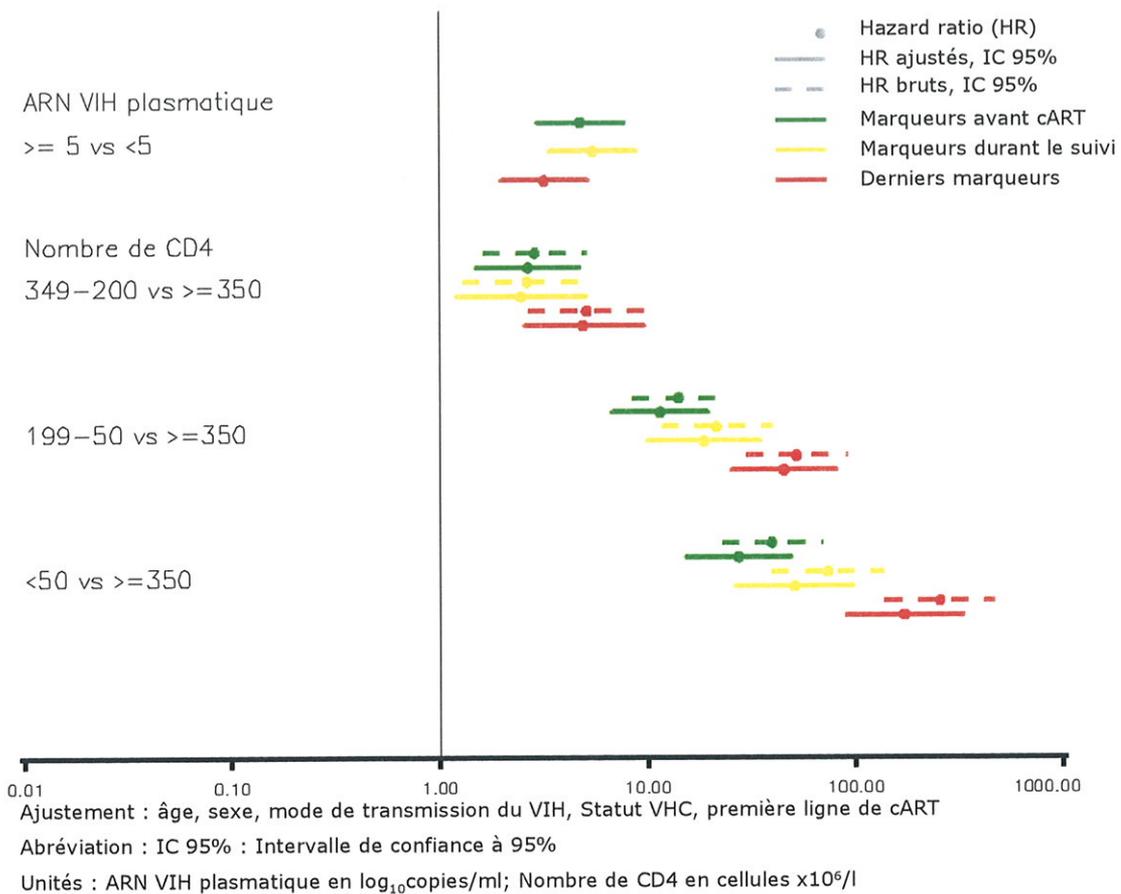


Figure 4: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès par SIDA

Dans la figure 4 et les figures suivantes, les points représentent les estimations ponctuelles des Hazard Ratios (HR). Les barres horizontales représentent les intervalles de confiance à 95% (IC95%) de chaque estimation ponctuelle. Les barres pointillées correspondent aux IC95% des HR bruts (analyses univariées), tandis que les barres pleines correspondent aux IC95% des HR ajustés (analyses multivariées). Ainsi, lorsque la barre horizontale d'IC95% ne croise pas l'axe vertical correspondant à un HR=1 (c'est-à-dire absence d'augmentation du risque de décéder), l'estimation ponctuelle est significativement différente de 1, et en l'occurrence supérieure

à 1 (facteur de risque de décéder). L'axe des abscisses qui présente la grandeur des HR est représenté en échelle logarithmique de base 10.

Les différents marqueurs pris en compte dans les 3 différents modèles sont de haut en bas de la figure :

- le nadir de lymphocytes CD4+ avant mise en route d'un traitement par cART (HR présentés en vert), dans ce modèle l'ajustement est réalisé sur l'ARN VIH plasmatique avant mise en route d'un traitement par cART (HR présenté en vert également),
- le nadir de lymphocytes CD4+ au cours du suivi (HR présentés en jaune), dans ce modèle l'ajustement a été réalisé sur l'ARN VIH plasmatique tout au long du suivi (HR présenté en jaune également),
- Enfin le dernier nombre de lymphocytes CD4+ (HR présenté en rouge), dans ce modèle l'ajustement a été réalisé sur l'ARN VIH plasmatique tout au long du suivi (HR présenté en rouge également).

Comme cela était attendu, il existait une très forte association et un effet gradient important entre le décès classant SIDA et l'immunosuppression (Figure 4).

Le décès par cause classant SIDA était le plus fortement associé avec le dernier dosage de CD4, puis avec le nadir au cours du suivi et enfin avec le nadir avant mise en route d'un traitement par cART, cependant la plupart des IC95% se chevauchaient (Tableau 2).

Tableau 2: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par SIDA

Décès SIDA	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 ( $\times 10^6/l$ )			< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
349-200 vs $\geq 350$	4,90	(2,57 - 9,57)		2,47	(1,21 - 5,06)		2,67	(1,51 - 4,74)	
199-50 vs $\geq 350$	45,16	(25,53 - 79,87)		18,70	(10,08 - 34,72)		11,47	(6,78 - 19,41)	
<50 vs $\geq 350$	170,77	(89,74 - 325,00)		50,59	(26,48 - 96,66)		27,31	(15,33 - 48,66)	
ARN VIH ( $\log_{10}/ml$ ) $\geq 5$ vs <5	3,21	(2,00 - 5,14)	< 0,0001	5,52	(3,44 - 8,85)	< 0,0001	4,79	(2,97 - 7,73)	< 0,0001

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Lorsque l'on considérait le nadir de CD4 sur l'ensemble du suivi, par rapport aux patients ayant un nadir supérieur à 350 cellules x10<sup>6</sup>/l, les patients présentant un nadir entre 350 et 200 cellules avaient un risque de décéder multiplié par 2,47 (IC95%, 1,21-5,06), les patients avec un nadir entre 199 et 50 un risque multiplié par 18,70 (IC95%, 10,08-34,72) et un risque de 50,59 (IC95%, 26,48-96,66) en dessous de 50 cellules.

Une charge virale importante au cours du suivi ou avant traitement par cART était également un facteur de risque important. Il existait une association significative entre le dosage d'ARN VIH au cours du suivi et le décès de cause classant SIDA, le HR était de 5,52 (IC95%, 3,44-8,85) pour une charge virale supérieure à 5 log<sub>10</sub> copies/ml au moment du décès (après ajustement sur le nadir de CD4 au cours du suivi).

Il n'existait pas d'interaction entre les effets des CD4 et de l'ARN VIH plasmatique (p=0,68).

Tableau 3: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par SIDA

Décès SIDA	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années ≥35 vs <35	1,97	(1,37 - 2,85)	0,0003
Sexe masculin vs féminin	1,40	(0,89 - 2,21)	0,15
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	1,66	(0,95 - 2,93)	0,08
Multithérapie antirétrovirale			0,48
IP vs jamais traité	1,27	(0,86 - 1,87)	
autres cART	1,12	(0,64 - 1,96)	
Statut Hepatite C			<0,0001
Positif vs négatif	1,16	(0,63 - 2,12)	
Inconnu vs négatif	2,79	(1,77 - 4,38)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

En analyse multivariée et en prenant en compte les marqueurs biologiques nadir et ARN VIH plasmatique enregistrés au cours du suivi (Tableau 3), les patients âgés de plus de 35 ans lors de la séroconversion présentaient un

risque de décéder de cette cause multiplié par un facteur 2 (HR : 1,97, IC95%, 1,37-2,85).

En analyse univariée, on constatait un risque accru de décéder d'une cause classant SIDA pour les patients traités par inhibiteurs de protéase versus jamais traités. Néanmoins, après ajustement sur les facteurs principaux impliqués dans la décision clinique de débiter un traitement : nombre de CD4 et ARN VIH plasmatique, les HR associés aux variables traitement n'apparaissaient pas significativement différents de 1.

## 7.2) Décès par infection non classant SIDA

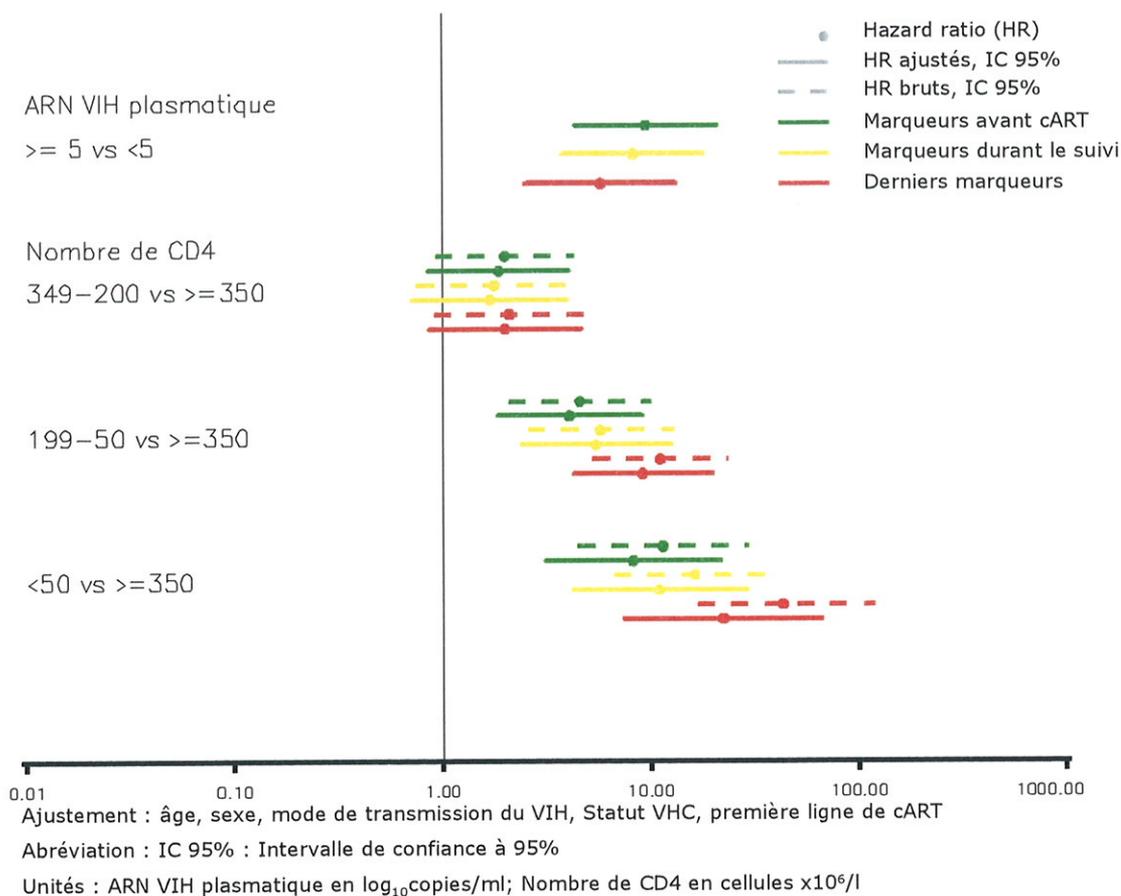


Figure 5: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès par infection non classant SIDA

Tableau 4: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par infection non classant SIDA

Infection non classant SIDA	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 (x10 <sup>6</sup> /l)			< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
349-200 vs ≥350	2,02	(0,87 - 4,68)		1,71	(0,72 - 4,03)		1,88	(0,86 - 4,09)	
199-50 vs ≥350	9,22	(4,29 - 19,81)		5,52	(2,42 - 12,55)		4,11	(1,84 - 9,16)	
<50 vs ≥350	22,31	(7,53 - 66,17)		11,05	(4,26 - 28,69)		8,27	(3,15 - 21,68)	
ARN VIH (log <sub>10</sub> /ml) ≥5 vs <5	5,84	(2,55 - 13,77)	< 0,0001	8,34	(3,83 - 18,18)	< 0,0001	9,58	(4,40 - 20,88)	< 0,0001

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Il existait une association forte et significative ainsi qu'un effet gradient clair entre l'immunodépression et le décès par infection (Figure 5).

Les risques ajustés de décès par infection non classant SIDA augmentaient avec l'immunodépression quelle que soit la modalité de prise en compte de ce marqueur biologique. Cependant, les HR n'atteignaient la significativité que pour des niveaux d'immunodépression modéré à sévère (199 à 50 et <50 cellules  $\times 10^6/l$ ). Par rapport aux patients présentant un nadir de CD4 supérieur à 350 cellules avant mise en route d'un traitement par cART, les patients avec un nadir entre 199 et 50 cellules avaient un risque de décéder d'infection non classant multiplié par 4,41 (IC95%, 1,84-9,16) et les patients présentant un nadir avant cART <50 cellules avaient un risque de décéder de 8,27 (IC95%, 3,15-21,68) (Tableau 4).

Une importante répllication virale au cours du suivi ou avant cART était également associée à un risque augmenté de décéder de cette cause spécifique et le HR était de 9,58 (IC95%, 4,40-20,88) pour les patients avec un ARN VIH  $\geq 5 \log_{10}$  copies/ml avant traitement.

Tableau 5: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par infection non classant SIDA

Infection non classant SIDA	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années $\geq 35$ vs <35	2,05	(1,04 - 4,05)	0,04
Sexe masculin vs féminin	1,51	(0,68 - 3,45)	0,31
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	1,44	(0,57 - 3,63)	0,44
Multithérapie antirétrovirale			0,92
IP vs jamais traité	0,95	(0,48 - 1,89)	
autres cART	1,13	(0,46 - 2,80)	
Statut Hepatite C			0,11
Positif vs négatif	2,53	(1,02 - 6,28)	
Inconnu vs négatif	1,91	(0,80 - 4,53)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

En analyse multivariée et en prenant en compte les marqueurs biologiques nadir et ARN VIH plasmatique enregistrés au cours du suivi, l'âge égal ou

supérieur à 35 ans lors de la séroconversion ainsi que la co-infection par le VHC étaient associés avec un risque accru de décéder de cette cause, HR respectivement 2,05 (IC95%, 1,04-4,05) et 2,53 (1,02-6,28), (Tableau 5). Contrairement à l'analyse univariée, le mode de transmission par UDI n'était plus associé avec cette cause de décès (HR en analyse univariée : 2,21 (IC95%, 1,11-4,43)).

### 7.3) Décès par pathologie hépatique

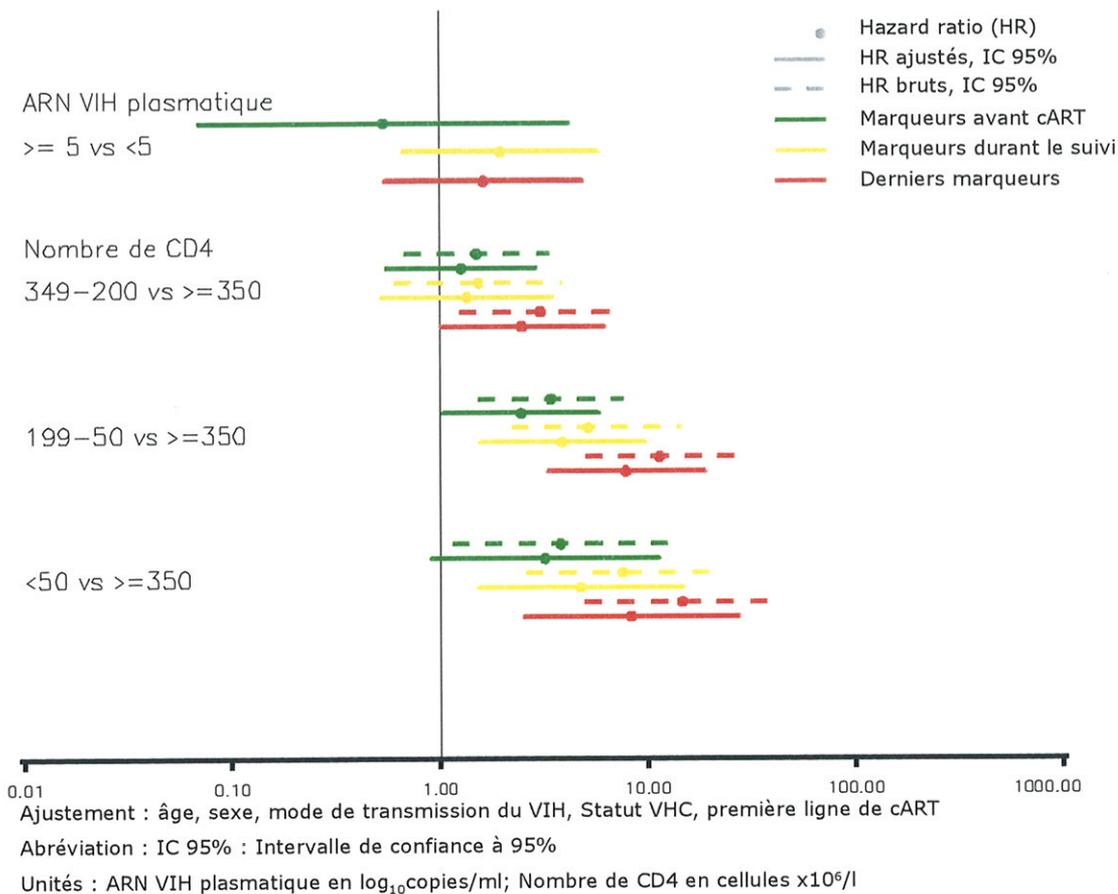


Figure 6: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès par pathologie hépatique

Tableau 6: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par pathologie hépatique

Pathologie hépatique	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 (x10 <sup>6</sup> /l)			< 0,0001			0,003			0,09
349-200 vs ≥350	2,50	(1,02 - 6,17)		1,37	(0,53 - 3,54)		1,28	(0,56 - 2,93)	
199-50 vs ≥350	7,90	(3,35 - 18,74)		3,91	(1,57 - 9,71)		2,47	(1,04 - 5,84)	
<50 vs ≥350	8,35	(2,56 - 27,21)		4,76	(1,54 - 14,73)		3,21	(0,91 - 11,29)	
ARN VIH (log <sub>10</sub> /ml) ≥5 vs <5	1,67	(0,55 - 4,89)	0,38	1,98	(0,67 - 5,82)	0,21	0,54	(0,07 - 4,16)	0,56

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Après ajustement, il existait également un effet gradient et une association significative entre le dernier nombre de CD4 (catégories 349 à 200, 199 à 50 et <50 cellules), le nadir de CD4 au cours du suivi (catégories 199 à 50 et <50 cellules) ou avant cART (catégorie 199 à 50 cellules) et le décès par pathologie hépatique (Figure 6).

En comparaison avec les patients présentant un nadir de CD4 supérieur à 350 cellules au cours du suivi, les HR étaient de 1,37, 3,91 et 4,76 respectivement pour les catégories 349 à 200, 199 à 50 et <50 cellules x10<sup>6</sup>/l (Tableau 6).

Un ARN VIH plasmatique élevé n'était pas associé à un risque augmenté de décès de cette cause, qu'il s'agisse des marqueurs au cours du suivi ou avant cART.

Tableau 7: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par pathologie hépatique.

Pathologie hépatique	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années ≥35 vs <35	2,47	(1,15 - 5,28)	0,02
Sexe masculin vs féminin	1,01	(0,48 - 2,13)	0,98
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	2,98	(1,05 - 8,45)	0,04
Multithérapie antirétrovirale			0,52
IP vs jamais traité	1,45	(0,68 - 3,07)	
autres cART	1,62	(0,60 - 4,41)	
Statut Hepatite C			0,02
Positif vs négatif	6,42	(1,75 - 23,50)	
Inconnu vs négatif	3,77	(0,97 - 14,64)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

En analyse multivariée et en prenant en compte les marqueurs biologiques nadir et ARN VIH plasmatique enregistrés au cours du suivi, on mettait en évidence un risque augmenté de décès pour les patients âgés de 35 ans et plus lors de la séroconversion (HR : 2,47, IC95%, 1,15-5,28) et les patients contaminés par UDI (HR : 2,98, IC95%, 1,05-8,45), (Tableau 7). Comme

cela était attendu, la co-infection par le VHC était associée avec un risque augmenté de décéder de pathologie hépatique et ce par un facteur 6.

## 7.4) Décès par cancer non classant SIDA

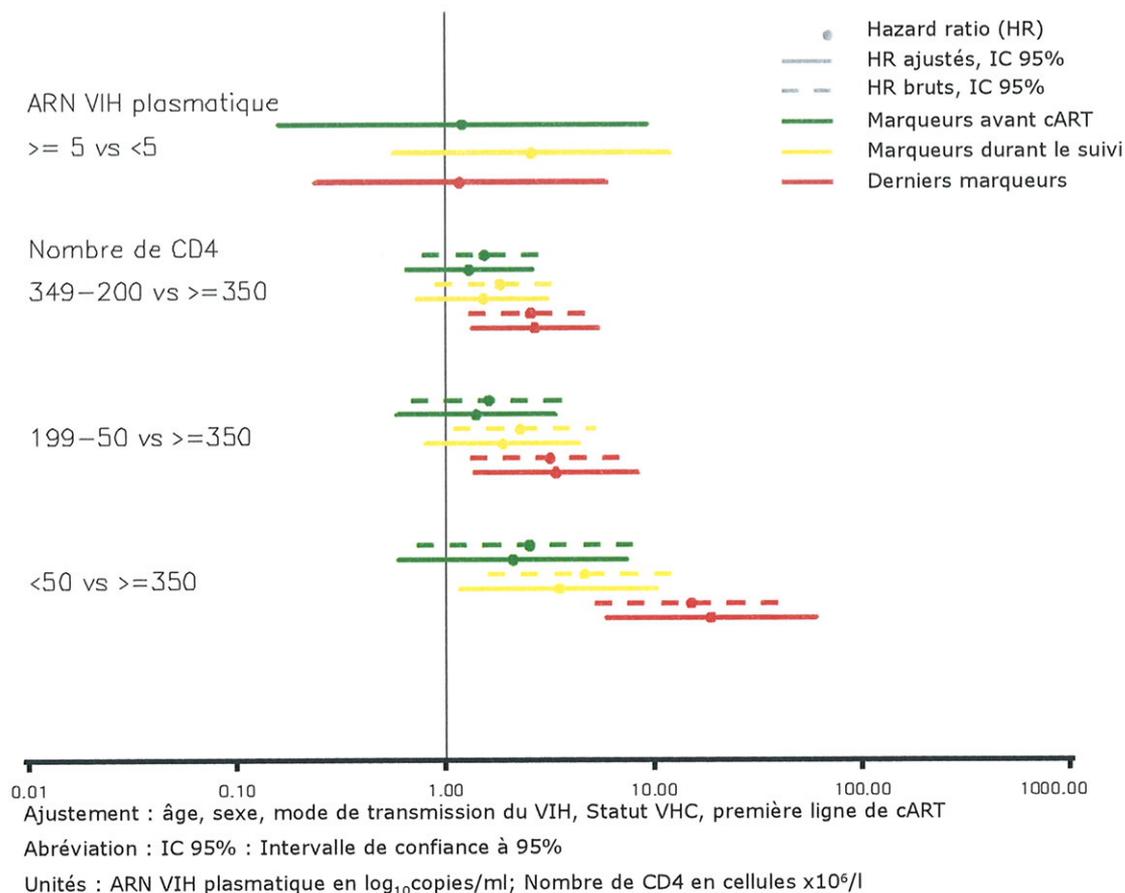


Figure 7: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès par cancer non classant SIDA

Tableau 8: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par cancer non classant SIDA

Cancer non classant SIDA	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 (x10 <sup>6</sup> /l)			< 0,0001			0,13			0,63
349-200 vs ≥350	2,70	(1,35 - 5,41)		1,54	(0,74 - 3,19)		1,31	(0,66 - 2,61)	
199-50 vs ≥350	3,40	(1,38 - 8,35)		1,91	(0,81 - 4,46)		1,41	(0,59 - 3,36)	
<50 vs ≥350	18,84	(5,94 - 59,73)		3,51	(1,18 - 10,39)		2,11	(0,60 - 7,42)	
ARN VIH (log <sub>10</sub> /ml) ≥5 vs <5	1,18	(0,24 - 5,92)	0,84	2,62	(0,57 - 12,02)	0,2	1,22	(0,16 - 9,37)	0,84

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Dans le cadre du décès par cancer non classant SIDA, un effet gradient clair était visible pour les différentes modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression (Figure 7).

La variable dernier nombre de lymphocytes CD4+ était significativement associée aux décès par cancer. Les associations entre le nadir de CD4 au cours du suivi ou avant cART et les décès de cette cause étaient globalement non significatives ( $p=0,13$  et  $p=0,63$ , respectivement). Néanmoins, les effets gradients persistaient pour ces deux types de marqueurs et la catégorie de nadir de CD4 au cours du suivi  $<50$  cellules  $\times 10^6/l$  était associée à un risque de décès multiplié par 3,5 (Tableau 8).

Par opposition aux décès par infection classant SIDA et infection non classant SIDA, l'exposition à un ARN VIH élevé au cours du suivi n'était pas associée à un risque accru de décès.

Tableau 9: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par cancer non classant SIDA

Cancer non classant SIDA	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années $\geq 35$ vs $<35$	3,27	(1,75 - 6,12)	0,0002
Sexe masculin vs féminin	0,91	(0,44 - 1,89)	0,80
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	0,95	(0,29 - 3,17)	0,93
Multithérapie antirétrovirale			0,07
IP vs jamais traité	2,01	(0,92 - 4,37)	
autres cART	2,73	(1,13 - 6,62)	
Statut Hepatite C			0,08
Positif vs négatif	1,01	(0,35 - 2,43)	
Inconnu vs négatif	2,27	(1,06 - 4,86)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

En analyse multivariée et en prenant en compte les marqueurs biologiques nadir et ARN VIH plasmatique enregistrés au cours du suivi, les patients âgés de 35 ans et plus lors de la séroconversion présentaient un risque multiplié par 3 de décéder de cette cause par rapport aux patients âgés de moins de 35 ans. Les patients dont le statut vis-à-vis de l'hépatite C était inconnu lors

de la séroconversion présentait un risque de décéder significativement augmenté par rapport aux patients non infectés par le VHC (Tableau 9).

## 7.5) Décès par maladie cardiovasculaire

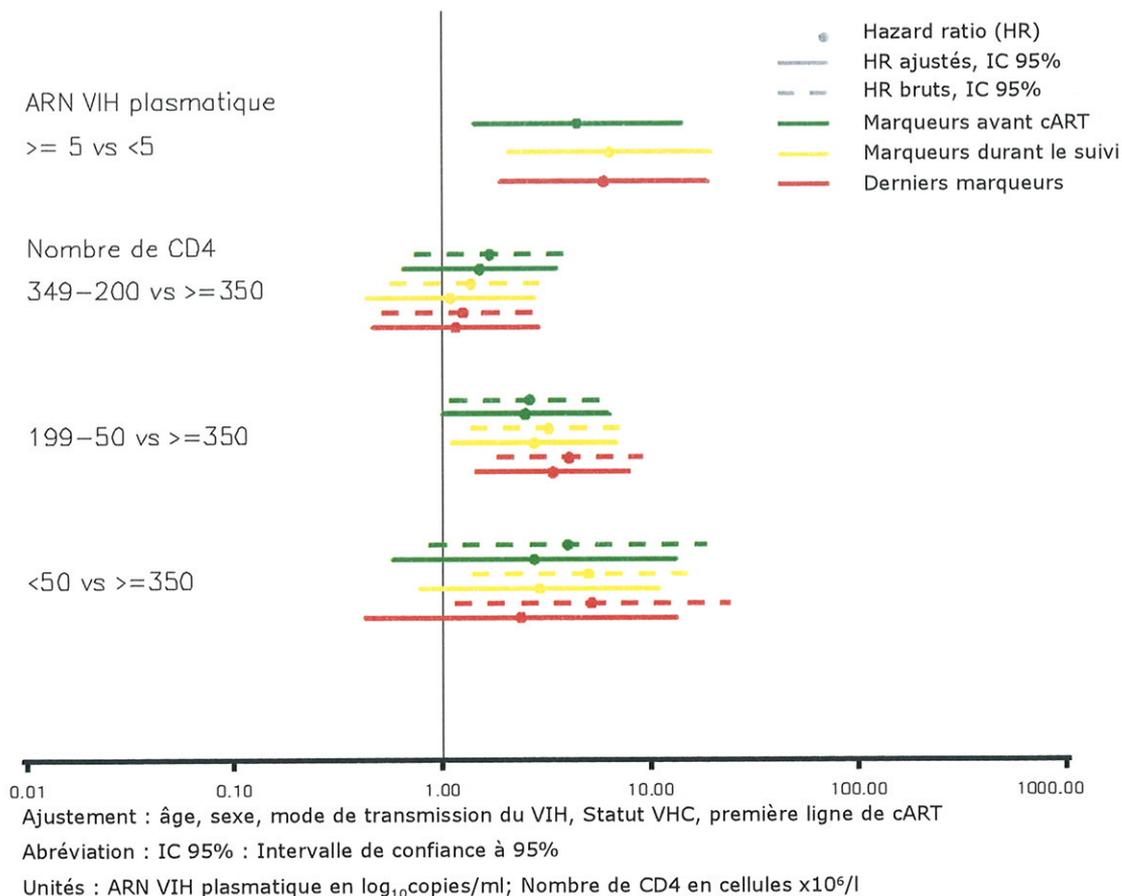


Figure 8: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès par maladie cardiovasculaire

Tableau 10: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par maladie cardiovasculaire

Maladie cardiovasculaire	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 (x10 <sup>6</sup> /l)			0,03			0,07			0,21
349-200 vs ≥350	1,17	(0,47 - 2,90)		1,11	(0,44 - 2,77)		1,53	(0,66 - 3,56)	
199-50 vs ≥350	3,42	(1,47 - 7,96)		2,79	(1,12 - 6,95)		2,52	(1,004 - 6,32)	
<50 vs ≥350	2,39	(0,43 - 13,37)		2,95	(0,79 - 10,98)		2,78	(0,58 - 13,23)	
ARN VIH (log <sub>10</sub> /ml) ≥5 vs <5	6,01	(1,92 - 18,84)	0,002	6,45	(2,11 - 19,70)	0,001	4,51	(1,44 - 14,11)	0,01

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Il existait une association entre le dernier dosage de CD4 et le décès de cause cardiovasculaire ( $p=0,03$ ), mais les nadir de CD4 au cours du suivi ou avant cART n'étaient globalement pas associés avec cette cause de décès ( $p=0,07$  et  $p=0,21$ , respectivement).

La catégorie de CD4 allant de 199 à 50 cellules  $\times 10^6/l$  des différents marqueurs d'immunodépression était associée avec un risque accru de décéder. Néanmoins, les HR étaient faibles par rapport aux précédentes causes et l'effet gradient était inconstant (Figure 8).

L'exposition à une répllication virale importante au cours du suivi était associée avec un risque multiplié par 6 de décéder de maladie cardiovasculaire (Tableau 10).

Tableau 11: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par maladie cardiovasculaire

Maladie cardiovasculaire	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années $\geq 35$ vs $< 35$	4,42	(2,00 - 9,78)	0,002
Sexe masculin vs féminin	1,72	(0,63 - 4,65)	0,29
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	3,41	(1,01 - 11,62)	0,049
Multithérapie antirétrovirale			0,048
IP vs jamais traité	1,29	(0,54 - 3,11)	
autres cART	3,15	(1,20 - 8,29)	
Statut Hepatite C			0,0007
Positif vs négatif	0,86	(0,23 - 3,26)	
Inconnu vs négatif	5,05	(2,00 - 12,76)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

Comme cela était attendu, les sujets âgés de 35 ans et plus lors de la séroconversion avaient un risque accru de décéder de maladie cardiovasculaire (HR : 4,42, IC95%, 2,00-9,78) (Tableau 11).

Les patients ayant un statut inconnu vis-à-vis de l'hépatite C avaient un risque augmenté de décéder de cette cause par rapport aux patients non infectés par le VHC.

Par rapport aux patients jamais traités par cART les patients traités par inhibiteurs de protéase ne présentaient pas un risque augmenté de décéder de maladie cardiovasculaire. En revanche, les patients traités par autres cART avaient un risque accru de décéder de cette cause, ce qui peut être mis en relation avec la modification de l'attitude thérapeutique face aux patients à risque cardiovasculaire.

## 7.6) Décès par suicide et décès par autres causes violentes

Les résultats indiquaient une absence d'association entre les marqueurs biologiques d'immunodépression et d'infection par le VIH avec les décès par suicide d'une part et par autres causes violentes d'autre part. De plus, il n'existait pas d'effet gradient apparent.

Les résultats détaillés sont présentés en Annexe VII (suicide) et Annexe VIII (autres causes violentes).

Ceci est cohérent avec la nature de ces causes de décès et permet de valider la pertinence des résultats précédemment obtenus pour les causes de décès non classant SIDA.

## 7.7) Décès par abus de substance

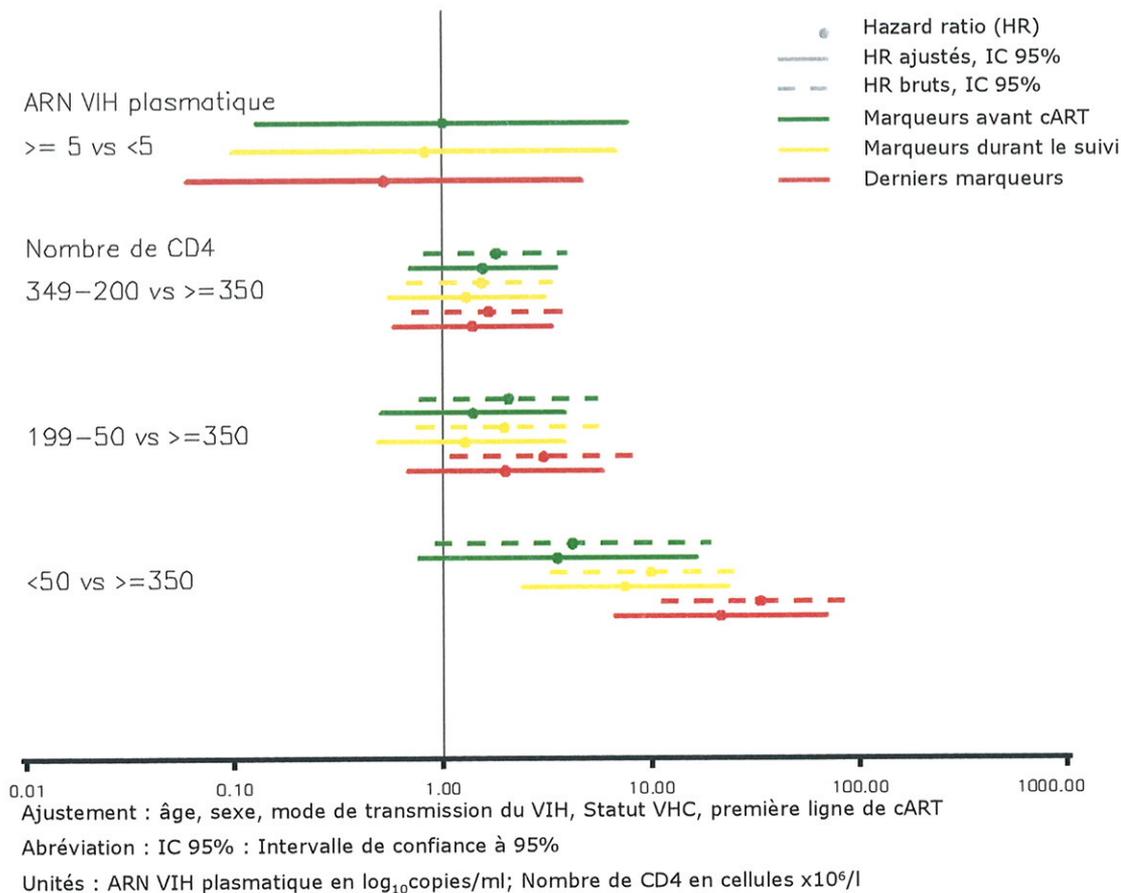


Figure 9: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès par abus de substance

Tableau 12: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par abus de substance

Abus de substance	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 ( $\times 10^6/l$ )			< 0,0001			0,005			0,36
349-200 vs $\geq 350$	1,41	(0,59 - 3,38)		1,32	(0,56 - 3,13)		1,59	(0,71 - 3,56)	
199-50 vs $\geq 350$	2,01	(0,69 - 5,83)		1,38	(0,49 - 3,87)		1,42	(0,51 - 3,89)	
<50 vs $\geq 350$	21,62	(6,78 - 68,91)		7,50	(2,42 - 23,29)		3,58	(0,78 - 16,46)	
ARN VIH ( $\log_{10}/ml$ ) $\geq 5$ vs <5	0,53	(0,06 - 4,70)	0,57	0,84	(0,10 - 6,85)	0,87	1,02	(0,13 - 7,82)	0,98

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Les décès par abus de substance (intoxication aiguë, intoxication chronique par usage de drogues injectables, intoxication chronique par alcool) présentaient une association significative et forte avec les marqueurs biologiques d'immunosuppression. Plus précisément, les catégories de CD4 <50 cellules x10<sup>6</sup>/l des variables dernier nombre de CD4 et du nadir de CD4 au cours du suivi étaient significativement associées à un risque accru de décéder de cette cause. L'interprétation de ce point reste délicate (Figure 9). Par contre, il n'existait pas d'association avec l'ARN VIH plasmatique (Tableau 12).

Tableau 13: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par abus de substance

Abus de substance	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années ≥35 vs <35	0,98	(0,33 - 2,94)	0,98
Sexe masculin vs féminin	0,63	(0,31 - 1,30)	0,21
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	13,59	(4,13 - 44,71)	<0,0001
Multithérapie antirétrovirale			0,01
IP vs jamais traité	3,37	(1,47 - 7,70)	
autres cART	2,79	(1,01 - 7,72)	
Statut Hepatite C			0,29
Positif vs négatif	1,69	(0,42 - 6,90)	
Inconnu vs négatif	2,67	(0,71 - 9,99)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

En analyse multivariée et en prenant en compte les marqueurs biologiques nadir et ARN VIH plasmatique enregistrés au cours du suivi, on mettait en évidence une forte association entre le décès de cette cause et le mode de contamination par UDI, vraisemblablement marqueur de comportements addictifs encore actifs au décours du suivi (Tableau 13).

## 7.8) Décès de cause respiratoire

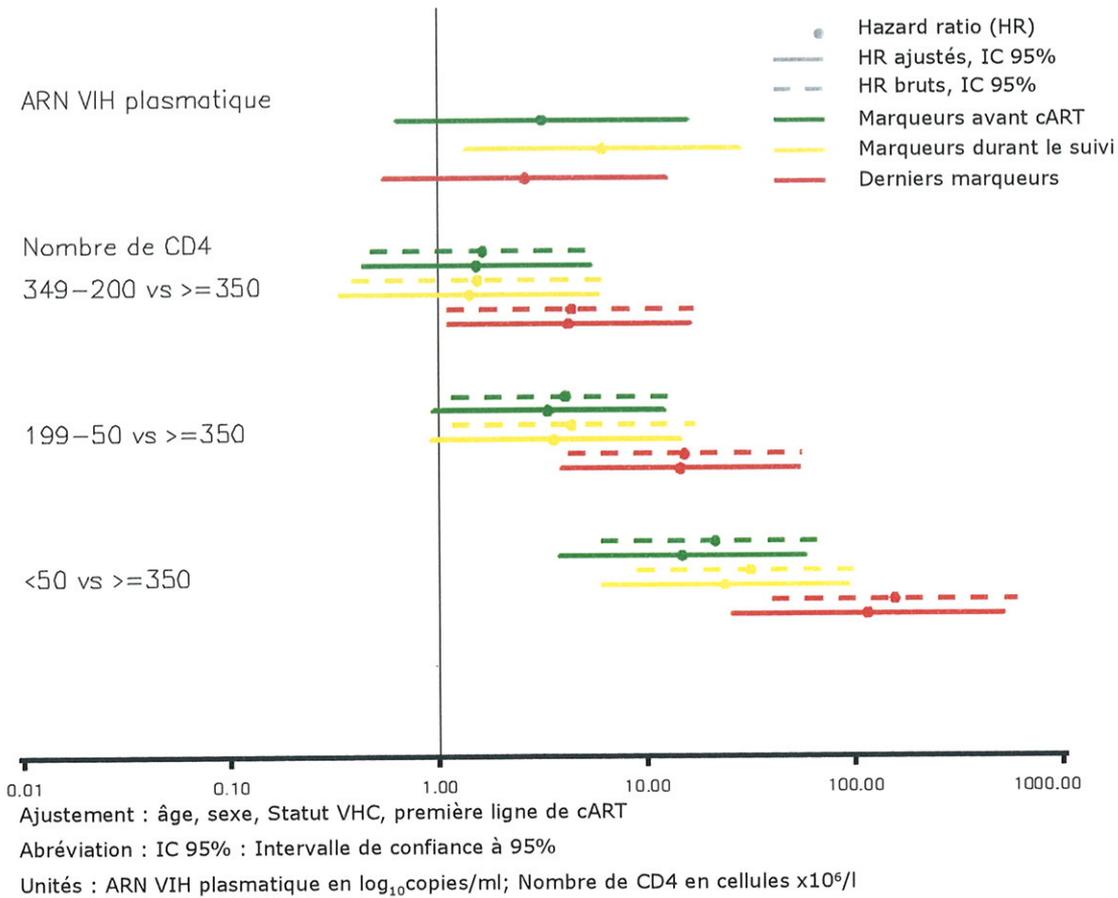


Figure 10: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès de cause respiratoire

Tableau 14: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès de cause respiratoire

Cause respiratoire	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 ( $\times 10^6/l$ )			< 0,0001			< 0,0001			0,0006
349-200 vs $\geq 350$	4,25	(1,12 - 16,17)		1,43	(0,34 - 5,90)		1,54	(0,44 - 5,45)	
199-50 vs $\geq 350$	14,51	(3,93 - 53,56)		3,67	(0,93 - 14,53)		3,38	(0,94 - 12,16)	
<50 vs $\geq 350$	114,82	(25,92 - 508,56)		23,70	(6,12 - 91,75)		14,78	(3,80 - 57,58)	
ARN VIH ( $\log_{10}/ml$ ) $\geq 5$ vs <5	2,64	(0,55 - 12,69)	0,22	6,23	(1,37 - 28,29)	0,02	3,20	(0,64 - 15,88)	0,16

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Lors de la description des dosages de CD4 (Tableau 1 et Figure 2), il était apparu que les patients décédés de cause identifiée comme étant respiratoire avaient présenté de bas niveaux de CD4 au cours du suivi ou avant début d'un traitement par cART.

Ce point est confirmé par les résultats de l'analyse multivariée qui mettent en évidence une forte association entre les dosages de CD4 altérés (qu'il s'agisse du dernier CD4 mais également du nadir avant cART ou au cours du suivi) et le décès de cause respiratoire. De plus, l'effet gradient est visible (Figure 10 et Tableau 14).

La magnitude des HR estimés permet de formuler des hypothèses sur la nature même de ces décès. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse qu'il s'agit soit de décès par infection SIDA (intensité des HR) soit par infection non classant SIDA. Ces décès sont probablement associés avec d'autres causes de natures non infectieuses ce qui entraîne une dilution de l'effet, d'où l'obtention de risques médians entre ceux obtenus pour les décès SIDA et les infections non classant SIDA.

Tableau 15: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès de cause respiratoire

Cause respiratoire	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années $\geq 35$ vs $< 35$	0,72	(0,20 - 2,57)	0,62
Sexe masculin vs féminin	0,59	(0,20 - 1,77)	0,34
Multithérapie antirétrovirale			0,33
IP vs jamais traité	1,59	(0,51 - 4,96)	
autres cART	0,53	(0,10 - 2,79)	
Statut Hepatite C			0,01
Positif vs négatif	0,18	(0,02 - 1,56)	
Inconnu vs négatif	3,07	(1,15 - 8,22)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

Les estimateurs associés au mode de contamination n'ont pas été calculés en raison d'un manque d'effectif dans les différents groupes (Tableau 15).

## 7.9) Décès d'autres cause

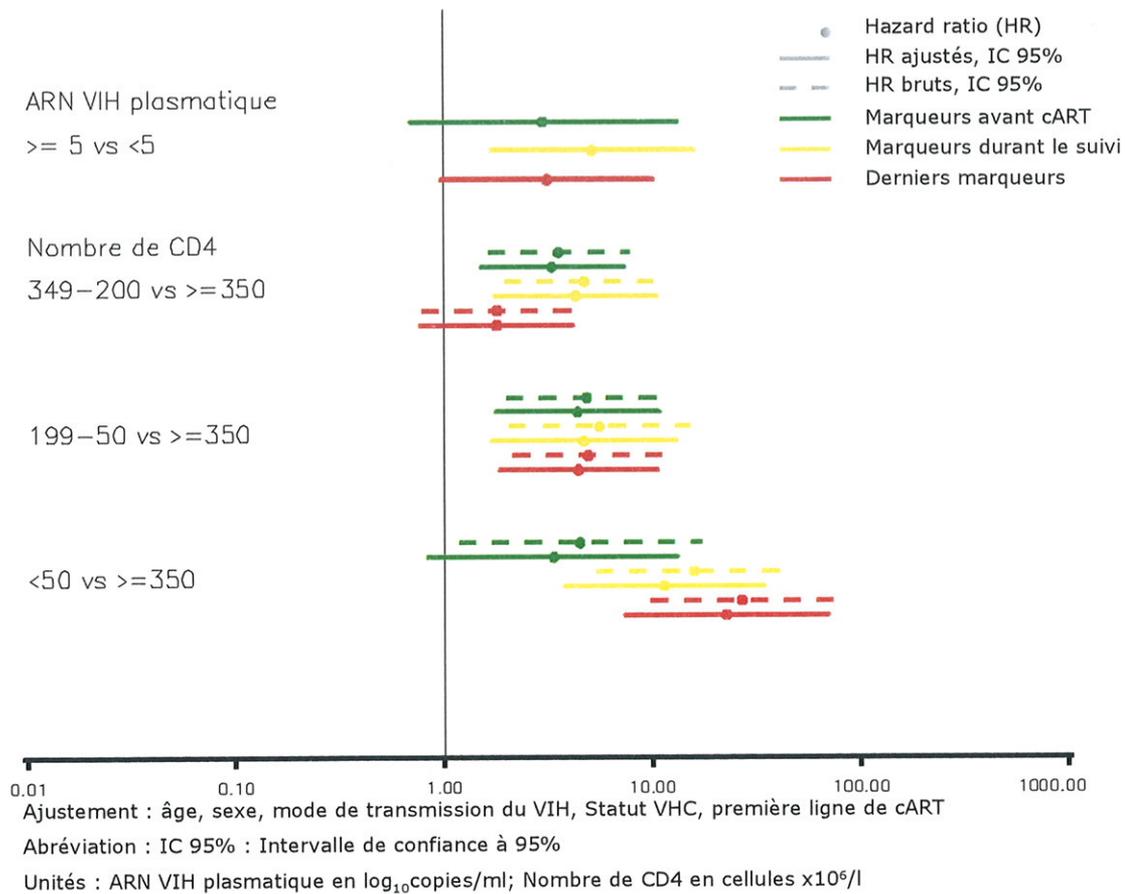


Figure 11: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès d'autre cause

Tableau 16: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès d'autre cause.

Cause autre	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 (x10 <sup>6</sup> /l)			< 0,0001			0,0002			0,006
349-200 vs ≥350	1,81	(0,78 - 4,19)		4,37	(1,78 - 10,68)		3,35	(1,53 - 7,37)	
199-50 vs ≥350	4,45	(1,86 - 10,61)		4,75	(1,70 - 13,24)		4,41	(1,79 - 10,87)	
<50 vs ≥350	22,75	(7,45 - 69,50)		11,48	(3,82 - 34,47)		3,40	(0,87 - 13,24)	
ARN VIH (log <sub>10</sub> /ml) ≥5 vs <5	3,18	(0,98 - 10,25)	0,053	5,22	(1,71 - 15,90)	0,004	3,04	(0,70 - 13,26)	0,14

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Dans le cadre des autres causes médicales (non classant SIDA), le risque de décéder était augmenté alors que l'immunodépression au cours du suivi ou avant cART était plus sévère. Il existait également une association entre l'ARN VIH plasmatique au cours du suivi et ce type de décès (lors de l'ajustement sur le nadir de CD4 au cours du suivi), (Figure 11 et Tableau 16).

Ceci était attendu au regard des résultats obtenus pour les causes précédentes, sous-tendues par des phénomènes néoplasiques (cancer), infectieux, métaboliques et/ou inflammatoires (maladie cardiovasculaire et hépatique (avec implication de la co-infection dans ce dernier cas)) et qui étaient associés à l'immunodépression et/ou à un fort phénomène répliatif.

Tableau 17: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès d'autre cause

Cause autre	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années ≥35 vs <35	3,77	(1,93 - 7,36)	0,0001
Sexe masculin vs féminin	0,95	(0,45 - 2,02)	0,90
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	2,19	(0,74 - 6,47)	0,15
Multithérapie antirétrovirale			0,62
IP vs jamais traité	1,43	(0,66 - 3,12)	
autres cART	1,47	(0,56 - 3,82)	
Statut Hepatite C			0,67
Positif vs négatif	0,75	(0,26 - 2,16)	
Inconnu vs négatif	0,64	(0,24 - 1,75)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

Le tableau 17 indique que les patients âgés de 35 ans et plus lors de la séroconversion présentaient un risque multiplié par 4 de décéder d'une autre cause médicale.

### 7.10) Décès de cause inconnue

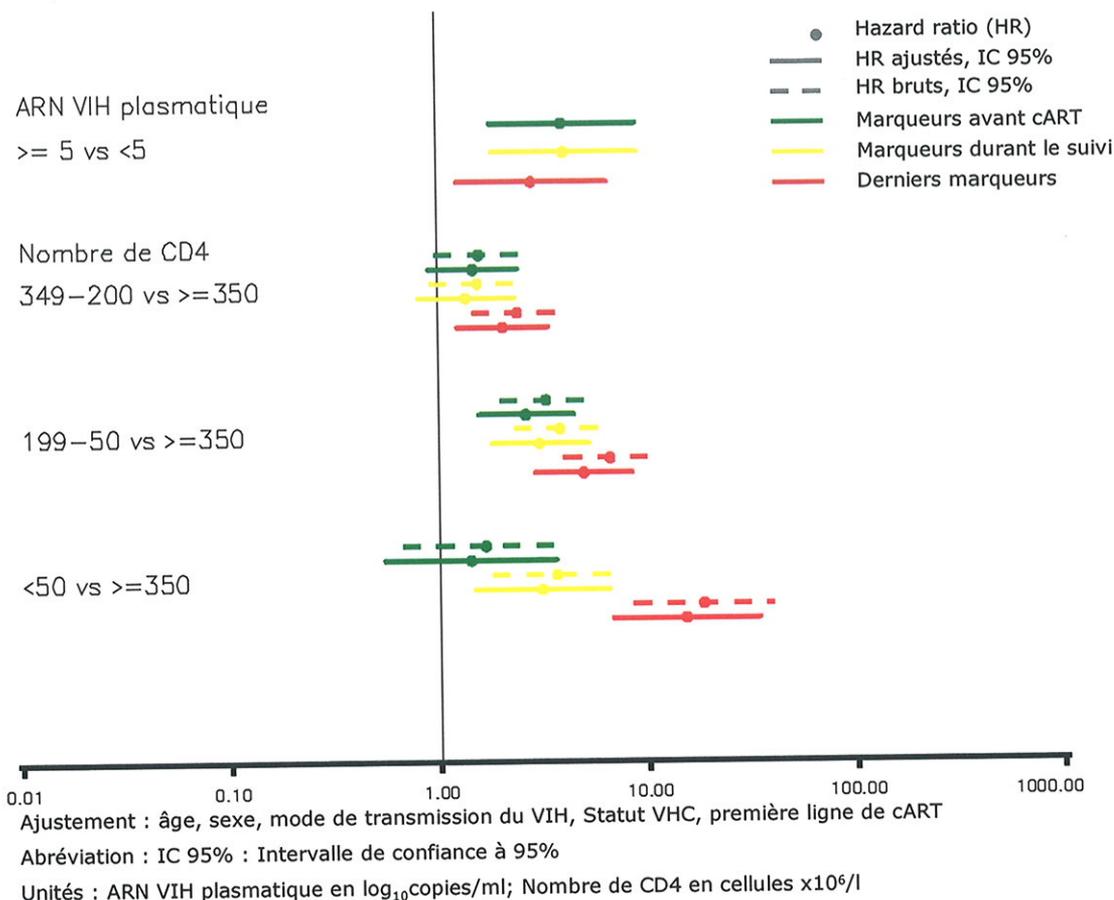


Figure 12: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d’infection par le VIH, cause de décès : décès de cause inconnue

Tableau 18: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d’infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès de cause inconnue

Cause inconnue	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 ( $\times 10^6/l$ )			<0,0001			<0,0001			0,04
349-200 vs $\geq 350$	2,05	(1,24 - 3,40)		1,37	(0,81 - 2,34)		1,49	(0,91 - 2,43)	
199-50 vs $\geq 350$	4,93	(2,92 - 8,34)		3,06	(1,79 - 5,24)		2,64	(1,57 - 4,45)	
<50 vs $\geq 350$	15,14	(6,74 - 34,05)		3,10	(1,48 - 6,48)		1,42	(0,55 - 3,63)	
ARN VIH ( $\log_{10}/ml$ ) $\geq 5$ vs <5	2,85	(1,25 - 6,50)	0,013	4,11	(1,85 - 9,17)	0,0005	4,04	(1,81 - 9,03)	0,0007

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

On identifiait également dans le cadre des causes de décès inconnues une association significative et un effet gradient de l'immunodépression révélée par le dernier dosage de CD4 ou le nadir de CD4 au cours du suivi (Figure 12).

Les estimateurs proches des résultats obtenus pour les décès par infection, pathologie hépatique et cancer nous permettent de suggérer que ces causes ne sont pas majoritairement classant SIDA, un phénomène de dilution est probablement également en cause (Tableau 18).

Tableau 19: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès de cause inconnue

Cause inconnue	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années $\geq 35$ vs $< 35$	1,55	(0,99 - 2,45)	0,055
Sexe masculin vs féminin	1,23	(0,77 - 1,98)	0,38
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	2,31	(1,23 - 4,34)	0,01
Multithérapie antirétrovirale			0,02
IP vs jamais traité	1,33	(0,81 - 2,20)	
autres cART	2,30	(1,30 - 4,07)	
Statut Hépatite C			0,005
Positif vs négatif	2,46	(1,30 - 4,66)	
Inconnu vs négatif	2,45	(1,28 - 4,70)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

En analyse multivariée, l'association retrouvée entre le statut positif de l'hépatite C et cette cause de décès permet d'envisager la participation de la co-infection dans la survenue de décès ou l'implication de décès par abus de substance (eux même associés à la co-infection par le VHC) (Tableau 19).

Il existait par ailleurs une association entre le mode de contamination par UDI et le décès de cause inconnue (HR : 2,31, IC95%, 1,23-4,34).

8) Résultats des modèles prenant en compte la survenue d'un premier événement classant SIDA (passage au stade C)

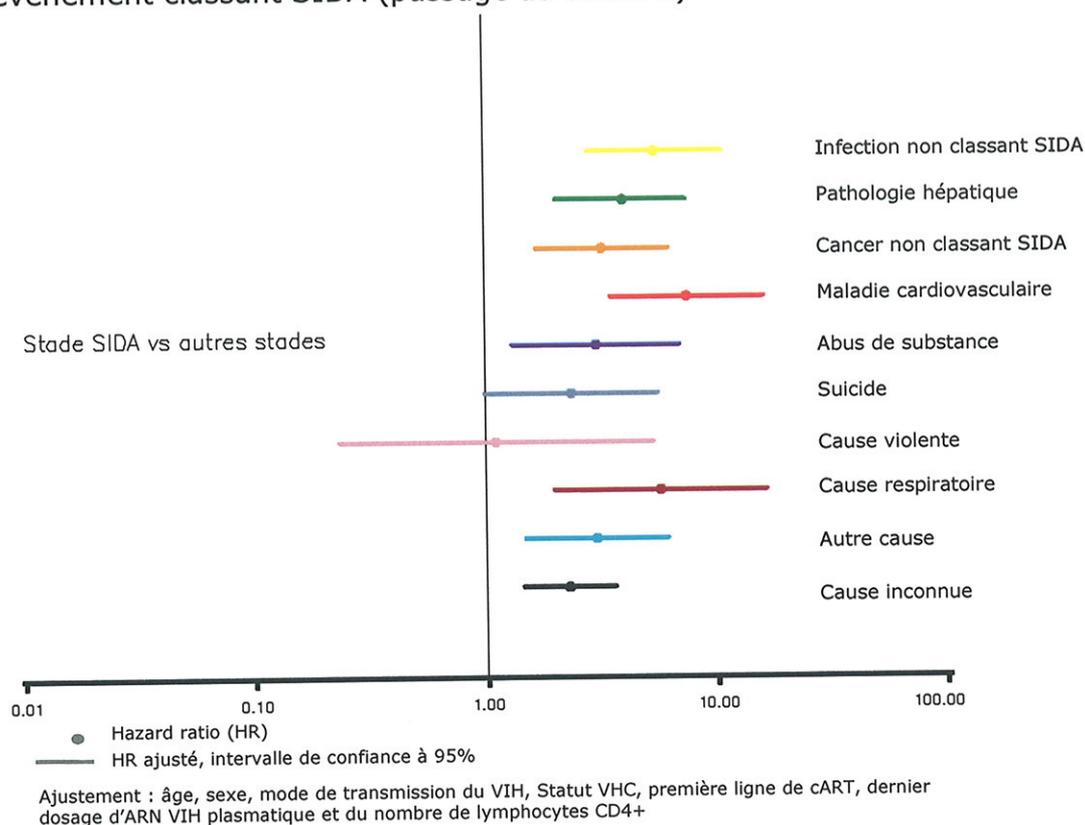


Figure 13: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés associés à la variable survenue d'un stade C SIDA au cours du suivi pour la survenue des différentes causes spécifiques de décès non classant SIDA.

Aux modèles précédents considérant le dosage de CD4 (nadir ou dernier dosage de CD4), l'ARN VIH plasmatique et ajustant leurs valeurs pronostiques sur les variables sociodémographiques et thérapeutiques nous avons ajouté l'information de la survenue d'un premier événement classant SIDA.

Les résultats présentés figure 13 sont issus de la prise en compte de la variable stade C SIDA vs autres stades au cours du suivi et en réalisant l'ajustement sur les variables sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et le dernier dosage de CD4 et d'ARN VIH plasmatique.

Les résultats concernant le stade C SIDA au cours du suivi avec ajustement sur le nadir de CD4 au cours du suivi, de même que les résultats concernant le stade C SIDA avant cART avec ajustement sur le nadir de CD4 avant cART ne sont pas présentés, mais les résultats étaient de même magnitude.

Tous les patients décédés d'une cause classant SIDA avaient présenté un événement classant SIDA au cours de leur suivi. Ainsi le risque de décès par cause SIDA associé à la survenue d'un événement SIDA au cours du suivi n'a pas pu être estimé (estimation proche de l'infini).

Les résultats de la prise en compte du stade C SIDA confirmaient les résultats obtenus par la prise en compte des dosages de CD4 présentés précédemment. En effet, on identifiait une association significative entre le passage au stade C du SIDA et les causes médicales de décès non classant SIDA.

Les résultats étaient concordants avec ceux obtenus en prenant en compte les différentes variables de CD4. L'association était forte entre le stade SIDA et le décès par infection non classant SIDA (HR=5,47, IC95%, 2,81-10,65), plus modérée mais significative pour les décès par cause hépatique et cancer non classant (HR=3,98, IC95%, 2,04-7,45) et (HR=3,20, IC95%, 1,66-6,19) respectivement.

Le risque associé au stade SIDA était de même importance pour les décès par pathologie respiratoire que pour les décès par infection non classant SIDA (HR=5,70, IC95%, 1,90-16,39). On identifiait également une association significative pour les décès de cause médicale autre ou cause inconnue et le passage au stade SIDA.

Néanmoins, pour la maladie cardiovasculaire les résultats étaient beaucoup plus francs que lors de la prise en compte des dosages de CD4. En effet, le stade C du SIDA était fortement associé au risque de décéder de maladie cardiovasculaire. Une personne passant au stade C au cours du suivi avait un risque de décéder multiplié par un facteur 7,5 (HR=7,45, IC95%, 3,47-16,02).

Il n'existait pas d'association entre les décès par suicide ou autre cause violente ce qui est concordant avec les résultats de la prise en compte des CD4 comme marqueurs d'immunodépression.

9) Résultats des modèles prenant en compte le temps passé sous le seuil de 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l

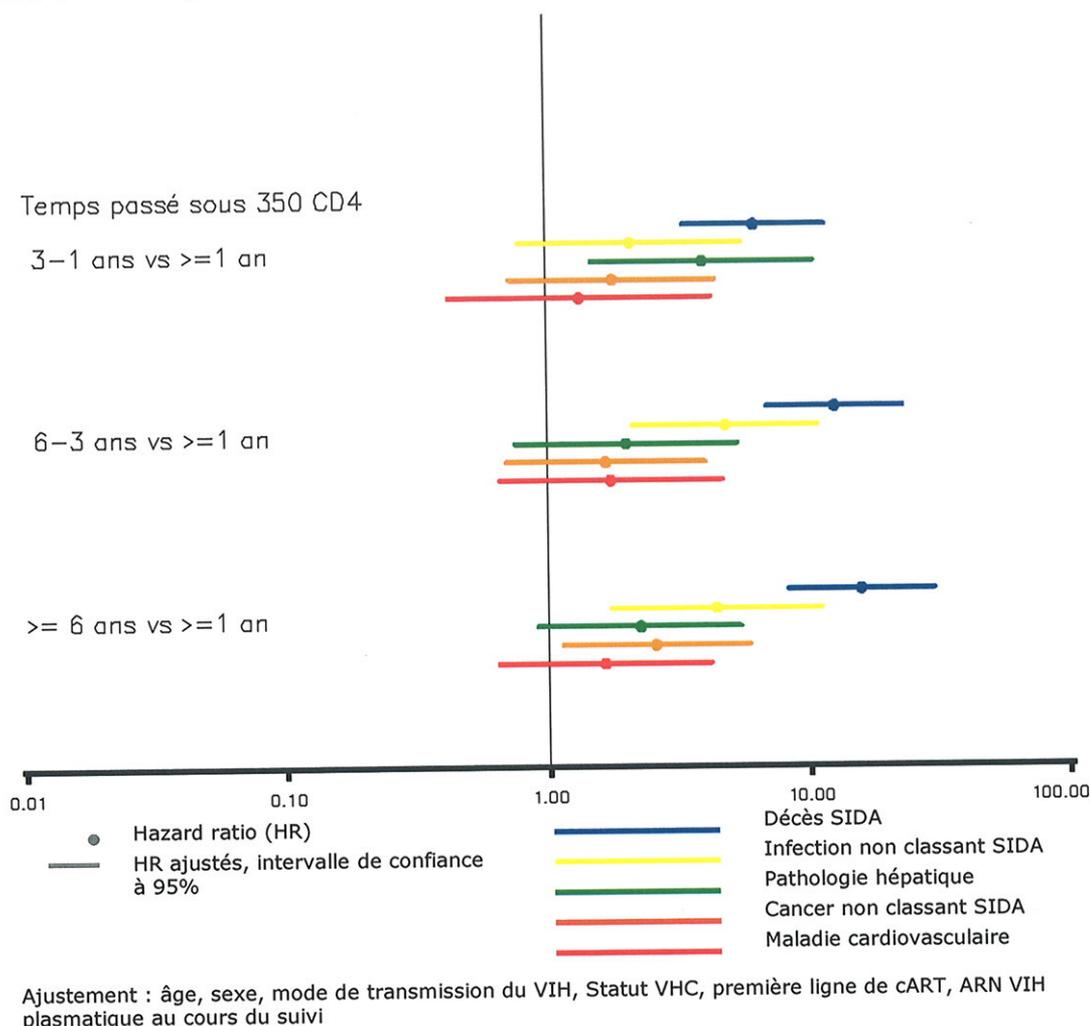


Figure 14: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés de la variable catégorisée temps passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l au cours du suivi pour les causes de décès SIDA, infection non classant SIDA, pathologie hépatique, cancer non classant SIDA et maladie cardiovasculaire.

Plus de la moitié de l'ensemble des patients avaient un temps cumulé passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l égal à 0 année. L'intervalle interquartile de ce temps était [0-2,78] années. Pour les patients décédés, le temps médian passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l était de 4,19 ans, IQR [0,13-7,03]. Ainsi, il a été décidé de catégoriser la variable temps cumulé sous 350 CD4 de la manière suivante : moins de 1 ans, de 1 à 3 ans, de 3 à 6 ans, 6 ans et plus.

Il existait une association forte ainsi qu'un gradient temps/effet entre le temps passé sous 350 CD4x10<sup>6</sup>/l (qui prend donc en compte l'immunodépression sévère et modérée) et le décès classant SIDA (Figure 14). Par rapport aux patients ayant vécu moins de 1 an sous ce seuil, les patients ayant vécu sous 350 cellules x10<sup>6</sup>/l entre 1 et 3 ans avaient un risque de décéder multiplié par 6 (HR : 6,24, IC95%, 3,34-11,65), entre 3 et 6 ans un risque multiplié par 13 (HR : 12,61, IC95%, 6,93-22,94) et pour les patients ayant vécu 6 ans et plus sous 350 cellules le risque était multiplié par 16 (HR : 15,80, IC95%, 8,28-30,18).

Pour les décès de cause infectieuse non classant SIDA, il existait également un gradient et une association mais celle-ci n'apparaissait significative que pour une exposition de 3 ans et plus, les risques relatifs étaient de 4,78, (IC95%, 2,10-10,85) pour la catégorie 3 à 6 ans et 4,37 (IC95%, 1,72-11,14) pour la catégorie 6 ans et plus.

Dans le cadre du décès par pathologie hépatique, les risques obtenus étaient proches de la significativité (p=0,052), mais l'effet gradient n'apparaissait pas. En revanche, il existait une association significative entre un temps de 1 à 3 ans passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l et le décès de cette cause (HR : 3,96, IC95%, 1,49-10,54).

Pour les cancers non classant SIDA, la catégorie de temps sous 350 CD4 : 6 ans et plus était associée à un risque de décéder multiplié par 2,5 (HR : 2,56, IC95%, 1,13-5,85).

Enfin, il n'existait pas d'association entre les décès par maladie cardiovasculaire et le temps passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l.

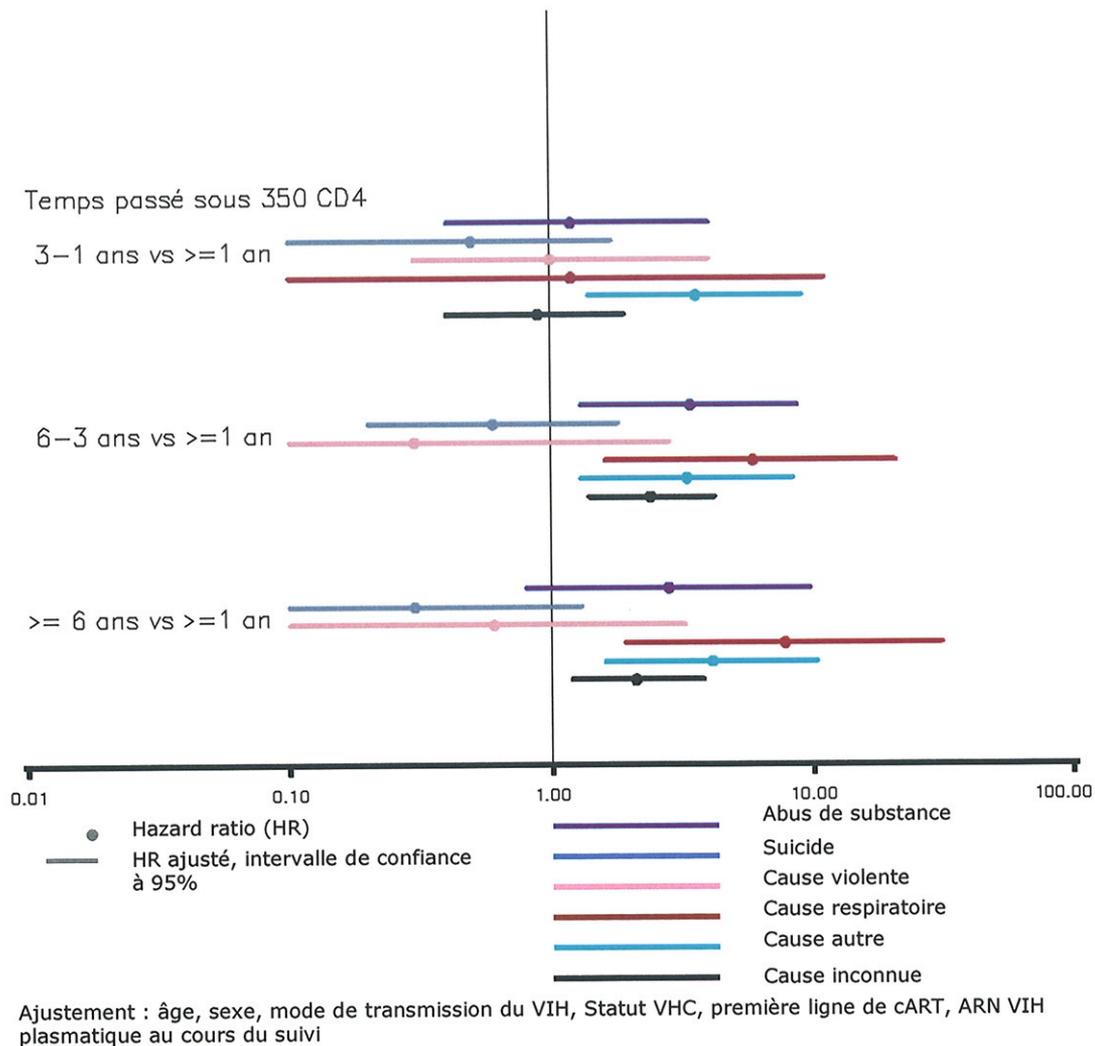


Figure 15: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés de la variable catégorisée temps passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l au cours du suivi pour les causes de décès par abus de substance, suicide, cause violente, pathologie respiratoire, cause autre et cause inconnue

Il n'existait pas d'association entre le temps passé sous 350 CD4x10<sup>6</sup>/l et les décès par suicide ou cause violente, p=0,33 et p=0,76 respectivement. Les modèles identifiaient une association significative entre le temps passé sous 350 CD4 et le décès par une autre cause non classant SIDA. Par rapport à une durée cumulée sous 350 CD4 de moins de 1 an, les risques relatifs étaient de 3,62 (IC95%, 1,43-9,14) pour une durée de 1 à 3 ans, de 3,29 (IC95%, 1,30-8,34) pour une durée de 3 à 6 ans et de 4,21 (IC95%, 1,68-10,53) pour une durée de 6 ans et plus.

En outre, il existait une association significative entre le décès de cause inconnue et la variable temps passé sous 350 CD4x10<sup>6</sup>/l (p=0,003). Les catégories 3 à 6 ans et 6 ans et plus étaient associées à un risque accru de décéder, respectivement : HR : 2,52 (IC95%, 1,47-4,33) et 2,24 (IC95%, 1,25-4,02).

Le décès de cause respiratoire était également associé à cette variable temporelle et il existait un effet temps/gradient (Figure 15).

En revanche, les décès par abus de substance n'étaient globalement pas associés avec le temps cumulé passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l (p=0,06)

## V Synthèse des principaux résultats

### 1) Association entre les marqueurs biologiques d'immunodépression et les différentes causes spécifiques de décès

(les graphiques précédemment présentés sont regroupés en Annexe IX)

Il existait une association significative entre le nadir ou le dernier dosage de lymphocytes CD4+ et les décès de cause classant SIDA et ceux des causes non classant SIDA : infections sévères, pathologies hépatiques, cancers non classant SIDA.

Il existait de plus un effet gradient pour ces différentes causes de décès.

Il existait également une association significative entre les marqueurs biologiques d'immunodépression et d'autres causes spécifiques : décès par abus de substance, par pathologies respiratoires, autres causes médicales et causes inconnues.

Pour la maladie cardiovasculaire, l'association était globalement significative, mais l'effet gradient était inconstant.

Seuls les décès par suicide et autres causes violentes n'étaient pas associés à l'immunodépression biologique.

Une exposition à une forte réplication virale (avant traitement par cART ou au cours du suivi) était constamment associée aux décès par cause classant SIDA, aux décès par infection non classant SIDA et par maladie cardiovasculaire.

2) Association entre la survenue du stade C SIDA et les différentes causes spécifiques de décès

(le graphique précédemment présenté est reproduit en Annexe X)

Lorsque l'on considérait la survenue du stade C SIDA au cours du suivi, de manière similaire à l'immunodépression biologique, on identifiait une association entre l'immunodépression révélée cliniquement et les décès par infection sévère non classant SIDA, pathologies hépatiques, cancers, causes respiratoires, abus de substances, autres causes médicales et causes inconnues.

Il existait également une forte association entre le stade C SIDA et la maladie cardiovasculaire.

3) Association entre le temps passé sous un seuil de 350 cellules  $\times 10^6/l$  et les différentes causes spécifiques de décès

(les graphiques précédemment présentés sont regroupés en Annexe X)

Lorsque l'on considérait le temps passé sous un seuil de CD4 de 350 cellules  $\times 10^6/l$ , il existait une association significative et un effet gradient pour les décès de cause SIDA, infection sévère et cancer, de même que pour les décès par cause respiratoire, autres causes médicales et causes inconnues.

Les résultats étaient moins francs pour les décès par causes hépatiques (du fait d'un gradient inversé) et abus de substance.

Les décès par maladie cardiovasculaire, suicide et autres causes violentes n'étaient pas associés à la quantité de temps passé sous 350 cellules  $\times 10^6/l$ .

## VI Discussion

Grâce à cette étude fondée sur une collaboration de cohortes de patients pour lesquels on dispose d'une date estimée de séroconversion, nous avons montré au moyen de différentes modalités de mesure de l'immunodépression que dans l'ère des cART, l'immunodépression est associée avec une survie plus courte que la cause du décès soit classant SIDA ou non. Les différentes méthodes utilisées ont permis de constituer un faisceau d'arguments. En outre, la séquence temporelle claire (antériorité du nadir par rapport au décès) et la présence d'effet/dose ou d'effet/temps d'exposition sont des éléments qui renforcent les résultats en termes de critères de causalité.

### 1) Limites potentielles

Nous reconnaissons certaines limites à notre étude.

#### 1.1) Qualité des données recueillies

La qualité de notre base de données dépend de l'exactitude avec laquelle les causes de décès étaient collectées dans chaque cohorte. Cependant, notre base de données ne comptait que 18% de décès de cause inconnue, contre 28,2 et 29,4% de cause inconnue parmi les décès survenus dans la cohorte EuroSIDA en 1999 et 2000 [8]. En outre, le recueil des données était standardisé entre les cohortes par l'application du projet CoDe. Ceci permettait notamment de limiter le risque de mauvaise classification des causes de décès.

La donnée du statut sérologique vis-à-vis de l'hépatite C n'était pas disponible pour tous les patients. Notre étude a mis en évidence une augmentation du risque de décéder par une cause SIDA, par cancer, maladie cardiovasculaire et cause inconnue chez les patients pour lesquels le statut sérologique VHC était inconnu lors de la séroconversion. L'absence de cette donnée pourrait constituer un marqueur de moins bon suivi du patient aboutissant à un pronostic défavorable pour celui-ci.

Les dates de séroconversion des patients de la collaboration CASCADE ont été estimées. La modalité principale de détermination de cette date était

l'utilisation de la date médiane entre le dernier test VIH séronégatif et le premier test VIH séropositif (pour 92,8% des patients). Ceci montre donc une grande homogénéité méthodologique.

### 1.2) Facteurs de confusion

Il n'a pas été possible de prendre en compte les facteurs de risque traditionnels de certaines causes spécifiques de décès.

Notamment nous ne disposons pas de l'information relative à la consommation tabagique (maladie cardiovasculaire et cancers non classant), aux troubles métaboliques et autres facteurs de risque cardiovasculaire, à la co-infection par le virus de l'hépatite B (pathologie hépatique). Il en était de même pour le niveau d'éducation et le niveau socioéconomique.

Néanmoins, nous avons utilisé le mode de transmission du VIH comme variable représentative de certains facteurs de confusion, comme, par exemple la catégorie UDI pour la consommation de tabac car environ 90% des UDI sont des fumeurs réguliers [20].

De plus, les estimateurs pour le décès par pathologie hépatique étaient forts même après ajustement sur le statut de l'hépatite C, facteur pronostique majeur. Il est donc possible de considérer que les estimateurs resteraient stables après ajustement sur les différents facteurs de risque ou bien seraient plus faibles mais dans la même direction et significatifs.

### 1.3) Biais de confusion par indication

Notre étude avait pour but d'ajuster les analyses sur les modifications de survie dues au démarrage d'un traitement par cART, mais le but n'était pas d'identifier son efficacité. Ainsi nous avons mené une analyse en intention de continuer le traitement.

Dans le cadre des décès classant SIDA, il existait, en analyse univariée une augmentation du risque de décéder chez les patients traités par cART alors que cette augmentation n'était plus significative en analyse multivariée. Ceci doit être mis en relation avec le biais d'indication du traitement, couramment mis en évidence dans les études de cohortes.

En effet, le risque identifié en analyse univariée n'est pas représentatif d'un effet délétère du traitement mais constitue le marqueur d'un état clinique et biologique dégradé du patient ayant conduit à la prescription d'antirétroviraux et associé avec un risque de décès accru.

Pour dépasser le potentiel biais de confusion par indication, l'adjonction aux analyses d'un score de propension était inutile car les facteurs pronostiques principaux qui sont les déterminants de l'initiation d'un traitement, ont été utilisés dans la régression.

En effet, en analyse multivariée, le fait d'inclure dans la modélisation les variables biologiques nombre de CD4 et ARN VIH plasmatique permet de corriger au moins partiellement le biais d'indication (pour les décès par cancer, abus de substances, et causes inconnues, la variable autres cART reste cependant significative).

Dans le cadre des maladies cardiovasculaires, les patients traités par autres cART avaient un risque accru de décéder de cette cause. Ce résultat peut être mis en relation avec la modification de l'attitude thérapeutique face aux patients à risque cardiovasculaire du fait de la suspicion d'augmentation de ce risque en relation avec les IP. Cette modification des pratiques a pu aboutir à une prescription de cART non IP chez les sujets à risque cardiovasculaire.

#### 1.4) Sélection de la population d'étude

Les critères d'inclusion étaient stricts au regard des mesures de CD4 et d'ARN VIH plasmatique. Il est ainsi possible que nous ayons sélectionné une population avec un suivi plus rapproché, une meilleure prise en charge de l'infection par le VIH et une évolution plus favorable. L'incidence cumulative des décès a donc pu être minorée par rapport à l'ensemble des patients suivis à l'ère des cART. Néanmoins, nous pensons que les mesures d'associations obtenues entre les marqueurs d'immunodépression et les causes spécifiques de décès sont valides dans la population cible des patients suivis à l'ère des cART.

Notre population d'analyse n'était constituée que de patients âgés de 16 ans et plus lors de la séroconversion, ainsi nos résultats ne peuvent être généralisés aux enfants infectés par le VIH.

## 2) Originalité du travail

Peu d'études ont exploré les facteurs pronostiques spécifiques des différentes causes de décès non classant SIDA.

Dans la période précédant la disponibilité des traitements par cART, un bas niveau de CD4 et la durée d'infection étaient associés avec les décès survenus avant le stade SIDA chez les patients infectés par UDI [50], ainsi que chez les sujets contaminés par voie homosexuelle mais pas chez les hémophiles [51].

A l'ère des cART, une valeur basse du dernier CD4 est associée avec les causes de décès non classant SIDA considérées globalement [52]. De même, l'analyse de l'essai clinique SMART a mis en évidence chez les sujets naïfs d'antirétroviraux, un risque supplémentaire de décéder d'événements non classant SIDA groupés (hépatique, cardiovasculaire, rénal, cancer, autres décès) pour les sujets randomisés dans le bras d'interruption guidée par les CD4 par rapport aux patients dans le bras de traitement continu [53]. D'autres données issues de l'essai clinique FIRST avaient également permis de montrer l'existence d'une association entre le risque de présenter un événement non classant SIDA (hépatique, cardiovasculaire, rénal et cancer considérés globalement) et le dernier CD4 disponible [54].

Plus récemment, une étude de la collaboration CASCADE a évalué la relation entre le dernier dosage de CD4 utilisé comme variable continue et les causes spécifiques de décès classant SIDA et non classant SIDA, en identifiant une association significative sauf pour les décès par causes violentes (suicide et autres). De plus, les résultats ont montré que le rôle des mesures de CD4 et d'ARN VIH plasmatique ne différait pas entre la période des cART et la période précédente, notamment pour les décès par pathologie hépatique et infections sévères [14]. Depuis cette analyse, les données de la collaboration CASCADE ont été mises à jour, le projet CoDe de standardisation des causes

de décès rapportées a été appliqué et la cohorte française "French Hospital Database on HIV" a été associée à la collaboration CASCADE. Notre étude diffère de la précédente en s'intéressant uniquement à l'ère des cART, en ajustant les analyses sur la première ligne de cART prescrite qui influence le décès cardiovasculaire [47] et les pathologies hépatiques [37] et sur l'ARN VIH plasmatique (au cours du suivi ou avant cART). De plus, nous avons estimé des risques associés avec les différentes catégories de CD4 et d'ARN VIH plasmatique pertinentes cliniquement.

La principale originalité de notre étude tient dans la démarche utilisée puisque notre travail visait à explorer par différentes méthodes les relations entre l'immunodépression, l'infection par le VIH et les causes spécifiques de décès. C'est ainsi que nous avons considéré plusieurs marqueurs dont la pertinence a été explorée :

- le dernier dosage de CD4 qui nous permettait une comparaison aux résultats des précédentes études,
- le nadir de CD4 au cours du suivi ou avant cART en tant que marqueur de la plus forte atteinte du contingent et du catalogue de la population de CD4,
- le passage au stade C du SIDA au cours du suivi et avant la mise en route d'un traitement par cART,
- le temps passé sous le seuil de  $350 \text{ CD4} \times 10^6/\text{l}$  qui introduit une analyse complètement originale de l'impact potentiel de l'immunodépression sur les causes spécifiques de décès.

### 3) Validité interne des résultats

La collaboration CASCADE nous a permis d'évaluer le lien entre l'immunodépression et les différentes causes de décès. Un tel projet a été possible grâce au nombre important de patients inclus dans les cohortes, permettant de mener des analyses pour les causes spécifiques de décès. De plus, les patients inclus dans notre analyse disposaient d'un suivi régulier des marqueurs de l'infection par le VIH et la nature de la cohorte (cohorte de

séroconvertisseurs) nous permettait de relier la survenue d'un événement avec le temps écoulé depuis la date de séroconversion.

Les résultats obtenus pour les décès par suicide et autres causes violentes, avec une absence de liaisons entre l'immunodépression ou l'infection par le VIH et ces causes de décès constituent en outre des arguments en faveur de la validité générale de nos résultats.

#### 4) Validité externe des résultats

##### 4.1) Comparaison des résultats aux précédentes études traitant des causes de décès

Depuis la disponibilité des cART, l'incidence des événements a été réduite [55], la survie globale des patients infectés par le VIH a été améliorée [2, 6] et une modification majeure des causes de décès a été rapportée [3]. Nos résultats montrent que 55.7% des décès sont non classant SIDA et que la médiane de survie est proche de 25 ans, ce qui est en accord avec les données actuelles.

Dans les récentes publications de la collaboration CASCADE [21], l'incidence cumulative des décès à 10 ans était globalement de 0,44 avant l'ère des cART et 0,15 à l'ère des cART. Dans notre étude l'incidence était de 0,057 parmi les patients suivis à l'ère des cART avec la plus grande partie d'entre eux infectés depuis que les traitements par cART sont disponibles.

##### 4.2) Décès par infection sévère non classant SIDA

A l'ère des cART, la pneumonie bactérienne reste plus fréquente chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale [23, 56]. Les infections non classant SIDA constituent encore une cause fréquente de décès notamment chez les UDI du fait d'injections septiques, du tabagisme et d'une prise en charge sub-optimale chez ces patients.

De façon concordante, dans notre étude, une immunodépression intense pendant l'infection chronique par le VIH (soit révélée biologiquement par un bas nadir de CD4, soit cliniquement par un stade C SIDA) et un ARN VIH élevé ont été identifiés comme des facteurs de risque de décès par infection

non classant SIDA avec un effet gradient. De plus, le risque de décès de cette cause augmentait progressivement avec le temps passé sous un seuil de 350 cellules  $\times 10^6/l$ .

Ces résultats sont à mettre en relation avec l'analyse concernant l'événement clinique survenant le plus fréquemment chez les patients inclus dans l'étude SMART : l'infection pulmonaire bactérienne (115 infections non létales pour 5 472 personnes) [57]. Le risque d'infection bactérienne pulmonaire était de 1,60 (IC95%, 1,10-2,33) pour les patients randomisés dans le bras d'interruption guidée par les CD4 versus traitement continu. Les autres facteurs de risque d'infection étaient le tabagisme actuel et de précédents épisodes d'infection bactérienne récurrente. Le risque associé au bras interruption guidée n'était plus significatif lors d'un ajustement sur le nombre de CD4 et l'ARN VIH indiquant le rôle de ces marqueurs dans la survenue des infections. Le risque associé au bras d'interruption de traitement restait significatif pour les patients ayant des CD4 supérieurs à 500 cellules  $\times 10^6/l$ .

#### 4.3) Décès de cause hépatique

Par opposition à certaines études [58], la force des risques estimés, la présence d'effet/dose, le lien avec le passage au stade SIDA et l'association avec le temps sous 350 CD4  $\times 10^6/l$  sont des éléments qui supportent l'hypothèse que la relation entre l'infection chronique par le VIH et le décès par pathologie hépatique serait liée à l'immunodépression.

Ceci est en accord avec les indices donnés précédemment par les études portant sur l'histoire naturelle de la coinfection par le VIH et le VHC qui ont montré un bas ARN VHC plasmatique chez les patients avec des fortes valeurs des CD4 [27], un taux de progression de fibrose hépatique plus rapide quand le nombre de CD4 est  $\leq 200 \times 10^6/l$  [24] et des CD4 plus bas dans l'année précédant la défaillance hépatique [26]. Récemment, une métaanalyse mettait en évidence un risque de cirrhose multiplié par 2 pour les sujets coinfectés par le VIH-VHC par rapport aux sujets mono-infectés par VHC [59].

Plus récemment, la cohorte EuroSIDA a rapporté une forte association entre les CD4 et le décès de cause hépatique [28] et le groupe d'étude DAD sur les effets secondaires des traitements par cART a trouvé une association entre la dernière mesure de CD4 et le décès de cause hépatique [37].

De même, dans le cadre de l'essai FIRST, une analyse complémentaire identifiait une association entre la survenue d'un événement hépatique non classant SIDA et la dernière mesure de CD4 disponible [54].

Ainsi, du fait d'une durée de vie plus longue, de la prévalence des co-infections par les hépatites B et C, des hépatotoxicités et de l'immunodépression, les taux de mortalité associés avec une pathologie hépatique terminale pourraient augmenter dans le futur [25, 60].

Cependant, des traitements par cART plus précoces de même que l'amélioration des dépistages et de la prise en charge des infections par le VHC et le VHB pourraient permettre d'améliorer la situation actuelle, que les hépatotoxicités liées à une toxicité directe du médicament, au syndrome de reconstitution immunitaire, à la réaction d'hypersensibilité ou la toxicité mitochondriale existent ou non [37].

#### 4.4) Décès par cancer non classant SIDA

Certains résultats ont identifié une augmentation du risque de cancer chez les sujets au stade C du SIDA, mais une absence d'association entre un bas nadir de CD4 et la survenue d'un cancer non classant globalement [61] ou un cancer pulmonaire [62] (le plus fréquent des cancers non classant SIDA). Néanmoins, concernant ce dernier point, un manque de puissance pourrait être en cause.

De même, une étude récente identifiait une augmentation du risque de cancer pulmonaire associée à la séropositivité VIH après ajustement sur le statut tabagique [63]. Cependant, dans cette étude, les marqueurs de l'infection n'étaient pas significativement associés à la survenue du cancer.

Nos résultats ont montré que l'immunodéficience (nadir) et le stade C du SIDA étaient associés avec le décès par cancer non classant. De plus, il existait une association entre le temps sous immunodépression et le risque

de décéder de cette cause, mais seulement significative pour une durée de 6 ans et plus sous 350 cellules  $\times 10^6/l$ . Ceci peut être mis en relation avec un mécanisme physiopathologique différent en termes de délai d'immunodépression d'une part (une longue durée serait nécessaire) et en termes de profondeur d'immunodépression (le seuil retenu pour nos analyses était de 350 cellules) d'autre part.

Ces résultats sont en accord avec une analyse du groupe DAD sur les cancers liés au SIDA et non liés au SIDA [38]. Cette étude montrait l'absence d'association entre l'ARN VIH plasmatique et les cancers non classant (association significative en univarié qui disparaît après ajustement sur le dernier nombre de CD4 tout comme dans notre étude (données non présentées)), mais une diminution de 39% du risque de décès de cette cause spécifique pour une augmentation du dernier dosage de CD4 d'un facteur 2.

Une récente métaanalyse comparait l'incidence de 28 types de cancer chez les patients infectés par le VIH et les patients transplantés sous immunodépresseurs [32]. De manière similaire, 20 de ces types de cancer présentaient des incidences augmentées dans les deux populations par rapport à la population générale. La plupart de ces cancers étaient liés à des agents infectieux : les cancers classant SIDA, les cancers liés aux papillomavirus, le lymphome de Hodgkin, le cancer hépatique et gastrique. Ces résultats suggéraient que l'immunodéficience commune aux deux populations était la principale cause du développement de ces cancers.

En revanche la partie de l'étude SMART consacrée aux cancers n'a pas identifié d'augmentation de risque de cancer dans le bras de traitement interruption guidée par les CD4 [64].

En outre, le traitement par cART ne semblait pas avoir d'impact sur la survenue du cancer cervical et des cancers non classant SIDA dans l'étude de la cohorte Suisse de patients infectés par le VIH. Dans cette dernière, les auteurs mettaient en évidence un risque augmenté des cancers SIDA et non SIDA (cancer anal, maladie de Hodgkin, cancer hépatique, des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, et cancers de la peau hors mélanome) [18].

L'incidence de tous les cancers non classant qui était plus importante chez les hommes infectés par le VIH que dans l'ensemble de la population avant et pendant l'ère des cART [65-67] pourrait être également reliée au vieillissement actuel de la population infectée par le VIH et aux facteurs de risques habituels tels que la consommation de tabac.

#### 4.5) Décès par maladie cardiovasculaire

Nous avons mis en évidence une association entre les marqueurs biologiques d'immunodépression (catégories 199 à 50 CD4 x10<sup>6</sup>/l) et les décès par maladie cardiovasculaire. Néanmoins, l'absence d'association entre le temps passé sous 350 CD4 x10<sup>6</sup>/l et cette cause de décès rend ce résultat complexe à interpréter.

En outre, il existait une association entre l'ARN VIH plasmatique au cours du suivi ou avant mise en route d'un traitement, le passage au stade C SIDA et le décès par maladie cardiovasculaire. Ainsi, une répllication virale importante de même que le stress aigu de l'organisme subi lors de la survenue d'un événement classant SIDA pourrait constituer un facteur de risque de maladie cardiovasculaire indépendamment du niveau d'immunodépression.

Ces résultats nécessitent un examen prudent et une réflexion autour des mécanismes physiopathologiques potentiellement responsables de ces associations qu'ils impliquent l'immunodépression, l'inflammation ou la présence du virus [68, 69].

Ceux ci pourraient notamment être mis en relation avec l'identification d'une corrélation positive entre l'ARN VIH plasmatique et certains facteurs de coagulation qui sont significativement réduits (de même que les D-dimères), après mise en route d'un traitement par cART [70]. Une amélioration de la fonction endothéliale a également été identifiée après contrôle de la répllication du VIH [71]. D'autres études physiopathologiques sont nécessaires pour explorer ce lien.

Récemment l'essai clinique SMART mettait en évidence une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire chez les patients ayant bénéficié d'une interruption de traitement guidée par les CD4 par opposition aux patients

pour lesquels le traitement était maintenu (HR=1,57, IC95% 1,00-2,46). Dans cet essai le temps passé sans cART n'était pas associé au risque d'événement cardiovasculaire, de même que l'ARN VIH plasmatique ou le nombre de CD4 (derniers marqueurs) [4]. Sur la base des analyses des profils biologiques, les auteurs mentionnaient un profil lipidique défavorable pour les patients dans le bras de traitement par interruption guidée par les CD4.

Une association entre la maladie cardiovasculaire et les cART a été établie avec une augmentation de 26% du risque de décéder d'un infarctus du myocarde par année de traitement supplémentaire [33]. Plus récemment, d'autres résultats étaient également significatifs pour l'infarctus du myocarde [72]. Néanmoins, le bénéfice du traitement par cART reste supérieur à l'augmentation du risque de développer des événements cardiovasculaires.

De plus, même en cas d'association entre l'infection par le VIH et la maladie cardiovasculaire, les plus importants facteurs de risque resteraient les facteurs de risque traditionnels que sont le vieillissement, le tabagisme, l'obésité, l'hypertension et le diabète qui doivent être dépistés, prévenus et traités le cas échéant.

#### 4.6) Décès de causes traumatiques (suicides et autres causes violentes)

Nos résultats n'identifiaient pas de liaison entre l'immunodépression ou l'infection par le VIH et ces causes de décès. Ces derniers sont en accord avec ceux obtenus par Smit dans un précédent travail de la collaboration CASCADE [21].

#### 4.7) Décès liés à d'autres causes

Les risques relatifs observés pour les décès par cause respiratoire (catégorie de décès pour lesquels on ne disposait pas d'information supplémentaire), nous ont permis d'émettre des hypothèses sur la nature exacte de ces décès, vraisemblablement de causes infectieuses SIDA et non SIDA. Une amélioration du système de codage des causes de décès pourrait permettre à l'avenir d'augmenter la qualité des informations recueillies.

Dans le cadre des décès par abus de substance, cause regroupant les décès par intoxication aiguë, intoxication chronique par UDI, et intoxication chronique par alcool, nous avons identifié une association avec l'immunodépression profonde quelle que soit la façon de prendre en compte cet élément. L'interprétation de ce résultat nécessite une certaine prudence. Comme cela avait été montré, ces patients, de par leurs conduites addictives, les modalités des pratiques et une prise en charge sub-optimale (traitements, surveillance) peuvent présenter un contrôle de l'infection et un état immunitaire plus facilement dégradés, sources de morbi-mortalité.

Au regard des résultats obtenus pour les catégories de décès dont la cause était précisément définie (existence d'une association entre l'immunodépression et ces causes de décès), nos résultats concernant les décès d'autres causes médicales (causes hétérogènes) et causes inconnues pouvaient être attendus. Nous pouvons en effet supposer d'une part que chaque décès d'autre cause médicale est proche, du point de vue physiopathologique, d'une des différentes catégories de décès étudiés, et d'autre part que les causes inconnues sont en fait constituées des divers types de décès spécifiques.

## 5) Recommandations

### 5.1) En termes de systèmes d'information

Ces précédents exemples de causes spécifiques de décès encore mal définies montrent que tandis que les patients infectés par le VIH décèdent le plus fréquemment de causes non classant SIDA, les chercheurs ont besoin de méthodes standardisées pour collecter et utiliser les données sur les causes de décès. Il y a un besoin d'une méthode standardisée, reconnue internationalement et robuste pour identifier une cause principale et les causes contributives d'un décès lorsque plus d'une cause est enregistrée.

Ceci est le but du projet CoDe [21] qui a été utilisé par les membres de la collaboration CASCADE. Ce moyen commun de rapporter les causes de décès

devrait améliorer la comparabilité des études et leur reproductibilité parmi les différentes cohortes. Néanmoins, l'impact de ce projet n'est pas immédiat puisque les résultats d'études publiées aujourd'hui dépendent de la qualité des données collectées hier.

De plus, les co-morbidités (infections par les hépatites virales), les effets secondaires des traitements et les facteurs de risques majeurs de pathologies autres que liées au SIDA (consommation d'alcool et de tabac, facteurs de risques biologiques et comportementaux) devraient être systématiquement collectés.

5.2) En termes de système de prévention, de dépistage et de soins (hors traitements par cART)

Alors que les patients infectés par le VIH ont des profils spécifiques de consommation d'alcool et de tabac [20], des programmes de sevrage devraient être spécifiquement développés. Pour être efficaces de tels programmes devront prendre en compte la dépression et les autres addictions [73]. L'importance des risques liés aux âges élevés lors de la séroconversion [74] plaide pour une augmentation des efforts de dépistage pour éviter les diagnostics tardifs au stade C ou avec nadir de CD4 bas.

Le poids des infections met en évidence le besoin d'information sur la prévention (vaccination) pour la prise en charge des personnes à risque, notamment pour les UDI qui sont plus à risque de décéder de cause non classant SIDA [75]. Les relations entre l'immunodépression et les décès par pathologie hépatique plaident pour un suivi plus étroit et des traitements précoces contre les infections par les hépatites virales et le VIH, de même que le risque accru d'hépatotoxicité lié aux cART chez les patients atteints de fibrose hépatique [76] indique l'importance d'une surveillance adaptée dans ces cas.

5.3) En termes de traitement par cART

Les recommandations pour les traitements par cART [5] pourraient évoluer pour qu'ils débutent plus précocement.

Alors que des essais cliniques randomisés comparant différentes stratégies de traitement par cART en fonction des niveaux seuils de CD4 manquent à la communauté scientifique, le pronostic clinique est meilleur quand le traitement est initié à un niveau élevé de CD4 [77, 78].

Une augmentation de la survie a été identifiée en cas d'initiation d'un traitement par cART par rapport à un délai dans la décision d'initiation, ce, dans les différentes strates de CD4 [79]. Les données de la cohorte CHIC ont récemment mis en évidence un risque de décéder de toutes causes de 1,55 (IC95%, 1,11-2,17) parmi des sujets infectés par le VIH avec des nombres de CD4 entre 500 et 649 cellules  $\times 10^6/l$  par rapport aux patients ayant plus de 650 cellules  $\times 10^6/l$  [80].

De plus, même si un traitement tardif pourrait conduire à une normalisation des CD4 circulants, il semble que la fonction immune reste altérée chez les patients ayant eu des CD4 bas [39]. Malgré un dosage de CD4 normal chez un sujet infecté par le VIH au moment d'une vaccination, la réponse du système immunitaire à une immunisation reste prédite par le nadir du sujet au cours du suivi.

Alors que le taux de mortalité des patients infectés par le VIH restent supérieur à la population générale dans l'ère des cART, il a été identifié que les patients avec  $500 \times 10^6/l$  CD4 et plus rejoignent le taux de mortalité de la population générale six ans après l'initiation du traitement [81]. Ceci montre donc au delà de l'importance du nadir, l'intérêt d'atteindre un niveau de CD4 élevé mais aussi la nécessité d'un contrôle, dans la durée, de l'infection par le VIH afin de réduire les sources de mortalité de ces patients.

De nos jours les toxicités liées au cART et les difficultés d'observance ont été réduites. Les résultats récents suggèrent l'intérêt de débiter les traitements plus précocement dans la réduction des toxicités liées aux cART (neuropathie périphérique, anémie et insuffisance rénale). La fréquence de ces dernières (20% des patients) était plus importante en cas de traitement débuté avec moins de 200 cellules  $\times 10^6/l$  versus 350 cellules et plus dans la cohorte HOPS [82]. Une augmentation des résistances aux cART est également suggérée

en cas d'échappement virologique au traitement lors d'un début de la thérapeutique à des niveaux de CD4 décroissants [83], de même qu'une limitation de l'élévation de l'ARN VIH plasmatique en cas d'échec de traitement pour les patients ayant un nadir de CD4 plus élevé avant traitement [82].

Compte tenu de son schéma observationnel, cette analyse ne permettait pas de répondre à la question « quand débiter un traitement par cART ? ». Cependant, notre étude a montré l'association existant entre le nadir de CD4, le temps passé sous 350 CD4 et le décès par infection sévère, pathologie hépatique ou cancer. De plus, celle-ci a identifié une association entre la progression du SIDA et les décès par infection, cause hépatique, cancer et maladie cardiovasculaire. Tous ces résultats suggèrent l'impact possible d'une initiation plus précoce des traitements par cART sur les décès liés ou non au SIDA. Ce constat est également renforcé par l'association entre la progression de la maladie et les décès par abus de substance, autre cause médicale et cause inconnue.

Ces données participent donc au faisceau d'arguments actuel issu des études de cohortes (EuroSIDA et DAD) et des analyses réalisées dans le cadre des essais cliniques FIRST et SMART [4, 54] qui soulignent l'évolution de l'infection par le VIH vers un spectre large de morbidité et mortalité.

En outre, l'impact bénéfique des traitements par cART sur les décès SIDA et non SIDA pourrait progressivement s'accroître car la réponse virologique après initiation de cART s'améliore avec la période calendaire [84].

#### 5.4) En termes de recherche clinique

Nos résultats invitent au développement d'études sur les relations entre les sources de morbidités non classant SIDA et les marqueurs d'immunodépression. Ces études pourraient être porteuses d'enseignements importants pour le suivi et la prise en charge des patients.

De plus, malgré les résultats issus des études de cohortes (études de suivi de patients ou essais cliniques dans le cadre des interruptions de traitement

guidés par les CD4), la communauté scientifique souligne l'importance de la réalisation d'essais cliniques randomisés pour répondre à la question « quand débiter un traitement par cART ? ». Des études de cohorte ont d'ores et déjà permis de déterminer des éléments utiles dans la conception méthodologique d'un essais cliniques de ce type [80, 85] (par exemple en déterminant le délai nécessaire pour passer d'un nombre de lymphocytes  $\geq 500$  CD4 à  $< 350$  CD4  $\times 10^6/l$ ). Ceux-ci auront comme objectif principal d'évaluer l'impact de débiter un traitement à des niveaux de CD4 supérieurs à l'intervalle 350–200 cellules  $\times 10^6/l$ . Les toxicités devront être prises en compte en objectif secondaire. Les critères de jugement devront prendre en compte les événements et décès classant SIDA mais également les événements et décès non classant SIDA sur la survenue desquels on connaît, à la lumière de ce travail et des autres études en cours de publication, l'impact de l'immunodépression.

## VII Conclusion

Notre étude était fondée sur les données d'une collaboration de cohortes Européennes, Canadienne et Australienne de séroconvertisseurs du VIH. La connaissance de la date de séroconversion des patients ainsi que le nombre important de sujets inclus dans l'analyse, nous ont permis d'explorer les relations existant entre différentes modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression et les causes spécifiques de décès.

Cette analyse montre l'importance de l'utilisation des méthodes de standardisation des données recueillies dans les études de cohortes et plus particulièrement celles relatives aux causes de décès.

Nos résultats soulignent l'importance des dépistages pour éviter la découverte d'une infection par le VIH à un âge avancé ou un stade tardif de la pathologie. De plus, il est nécessaire de développer les stratégies de sevrage des addictions (consommation tabagique, alcool) visant les patients infectés par le VIH, de même que de surveiller étroitement les patients sous cART.

Au terme de ce travail, il apparaît que les causes spécifiques de décès non classant SIDA sont toutes associées au moins à l'une des quatre mesures de l'immunodépression, exception faite des décès dus aux suicides ou causes violentes.

Ce résultat fait partie des quelques études sur le sujet et qui plaident pour un début de traitement par cART des patients infectés par le VIH à un stade plus précoce que les recommandations actuelles (début de traitement lorsque le nombre de lymphocyte CD4+ est compris entre 350 et 200 cellules $\times 10^6/l$ ), en faisant l'hypothèse que des traitements plus précoces pourraient permettre d'éviter la survenue de certains décès classant SIDA ou non classant SIDA.

Cependant, en dépit des résultats issus des études de cohorte, la mise en place d'un essai clinique permettant de déterminer le meilleur seuil de CD4 pour démarrer un traitement par cART reste prioritaire compte tenu du fait que les traitements ont aussi des désavantages en termes d'effets secondaires, de résistance virologique en particulier. Seul un tel essai

permettrait d'apporter une réponse robuste à cette question majeure et pourrait prendre en compte les événements morbides et décès non classant SIDA comme événements d'intérêt en plus de ceux classant SIDA.

## VIII Références

1. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992,41:1-19.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003,362:22-29.
3. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005,34:121-130.
4. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006,355:2283-2296.
5. Hammer SM. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med* 2005,353:1702-1710.
6. CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet* 2000,355:1158-1159.
7. Porter K, Bhaskaran K, CASCADE collaboration. Continuing improvements in survival in the era of HAART (TUPEB093). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
8. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *Aids* 2002,16:1663-1671.
9. Cohen MH, French AL, Benning L, Kovacs A, Anastos K, Young M, et al. Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2002,113:91-98.

10. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002,186:1023-1027.
11. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:27-34.
12. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004,101:317-324.
13. del Amo J, Perez-Hoyos S, Moreno A, Quintana M, Ruiz I, Cisneros JM, et al. Trends in AIDS and mortality in HIV-infected subjects with hemophilia from 1985 to 2003: the competing risks for death between AIDS and liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,41:624-631.
14. Katsarou O, Touloumi G, Antoniou A, Kouramba A, Hatzakis A, Karafoulidou A. Progression of HIV infection in the post-HAART era among a cohort of HIV+ Greek haemophilia patients. *Haemophilia* 2005,11:360-365.
15. Bonnet F, Morlat P, Chene G, Mercie P, Neau D, Chossat I, et al. Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998-1999. *HIV Med* 2002,3:195-199.
16. Krentz HB, Kliewer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med* 2005,6:99-106.
17. Casau NC. Perspective on HIV infection and aging: emerging research on the horizon. *Clin Infect Dis* 2005,41:855-863.
18. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with

- immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005,97:425-432.
19. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003,37:292-298.
  20. Benard A, Tessier JF, Rambeloarisoa J, Bonnet F, Fossoux H, Neau D, et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour: prospects for prevention? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006,10:378-383.
  21. Smit C, Geskus R, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K, Prins M. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *Aids* 2006,20:741-749.
  22. Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczar D, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005,165:1533-1540.
  23. Jordano Q, Falco V, Almirante B, Planes AM, del Valle O, Ribera E, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004,38:1623-1628.
  24. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999,30:1054-1058.
  25. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001,32:492-497.
  26. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency

- virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993,6:602-610.
27. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997,26:1-5.
  28. Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, et al. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *Aids* 2005,19:2117-2125.
  29. Crum-Cianfone N, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel R, Fraser S, et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients: a 20 -year study (MOPEB084). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
  30. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-defining cancers and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005,2:146-153.
  31. Moss SF, Blaser MJ. Mechanisms of disease: Inflammation and the origins of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005,2:90-97.
  32. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007,370:59-67.
  33. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003,349:1993-2003.
  34. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *Aids* 2004,18:1811-1817.
  35. Boccara F, Cohen A. Coronary artery disease and stroke in HIV-infected patients: prevention and pharmacological therapy. *Adv Cardiol*. 2003,40:163-184.

36. Glesby MJ. Coronary heart disease in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005,2:68-73.
37. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006,166:1632-1641.
38. d'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: results from the D:A:D study group. 14<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, California, USA 25-28 February 2007.
39. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, Valdez H. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *Aids* 2003,17:2015-2023.
40. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993,328:327-335.
41. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999,18:695-706.
42. Pintilie M. Dealing with competing risks: testing covariates and calculating sample size. *Stat Med* 2002,21:3317-3324.
43. Pintilie M. Analysing and interpreting competing risk data. *Stat Med* 2007,26:1360-1367.
44. Changes in the uptake of antiretroviral therapy and survival in people with known duration of HIV infection in Europe: results from CASCADE. *HIV Med* 2000,1:224-231.
45. Desquilbet L, Meyer L. Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005,53:51-68.

46. Allison PD. Survival analysis using the SAS system. A practical guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 1995.
47. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids* 2003,17:2479-2486.
48. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982,38:963-974.
49. Dafni UG, Tsiatis AA. Evaluating surrogate markers of clinical outcome when measured with error. *Biometrics* 1998,54:1445-1462.
50. Prins M, Hernandez Aguado IH, Brettle RP, Robertson JR, Broers B, Carre N, et al. Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *Aids* 1997,11:1747-1756.
51. Prins M, Sabin CA, Lee CA, Devereux H, Coutinho RA. Pre-AIDS mortality and its association with HIV disease progression in haemophilic men, injecting drug users and homosexual men. *Aids* 2000,14:1829-1837.
52. Petoumenos K, Law MG. Risk factors and causes of death in the Australian HIV Observational Database. *Sex Health* 2006,3:103-112.
53. Emery S, SMART Study Group., INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART; a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease (WEPEB018). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
54. Baker J, Peng G, Rapkin J, Abrams D, Silverberg M, Cavert W, et al. HIV-related immune suppression after ART predicts risks of non-opportunistic diseases: results from the first study. 14<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, California, USA, 25-28 February 2007.
55. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving

- highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005,165:416-423.
56. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet* 1996,348:307-312.
  57. Gordin F, Roediger M, Clezy K, Easterbrook P, Girard P, Lundgren J, et al. An increasing risk of bacterial pneumonia in patients interrupting antiretroviral treatment: results from the SMART study (MOPEB100). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
  58. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *Aids* 1995,9:1131-1136.
  59. Thein H, Yi Q, Dore G, Krahn M. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals in the era of HAART: systematic review and meta-analysis (TUAB202). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
  60. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005,42:799-805.
  61. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005,104:1505-1511.
  62. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006,24:1383-1388.
  63. Kirk GD, Merlo C, P OD, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007,45:103-110.

64. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *Aids* 2007,21:1957-1963.
65. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003,21:3447-3453.
66. Patel P, Hanson D, Novack RM, Moorman A, Tong T, Holmberg S, et al. Trends in cancer incidence among HIV-infected persons in the United States in the HAART era (MOPEB082). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
67. Crippa F, Ceserani N, Ratti D, Cinque P, Bossolasco S, Castagna A, et al. Fifteen years of malignancies in HIV positive patients: increasing proportion of non HIV-associated tumors (MOPEB083). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
68. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997,350:430-436.
69. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006,185:1-11.
70. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002,185:456-462.
71. Torriani F, Komarow L, Cotter B, Murphy R, Fichtenbaum C, Currier J, et al. Control of HIV viral replication is associated with rapid improvement in endothelial function sustained over twenty-four weeks: A5152s, a substudy of A5142 (WEAB302). 4<sup>th</sup> IAS Conference

- on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
72. Kwong GP, Ghani AC, Rode RA, Bartley LM, Cowling BJ, da Silva B, et al. Comparison of the risks of atherosclerotic events versus death from other causes associated with antiretroviral use. *Aids* 2006,20:1941-1950.
  73. Benard A, Bonnet F, Tessier JF, Fossoux H, Dupon M, Mercie P, et al. Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *AIDS Patient Care STDS* 2007,21:458-468.
  74. Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis* 2007,45:654-657.
  75. Keiser O, Taffe P, Zwahlen M, Battegay M, Bernasconi E, Weber R, Rickenbach M. All cause mortality in the Swiss HIV Cohort Study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *Aids* 2004,18:1835-1843.
  76. Marino N, Lo Caputo S, Blè C, Pierotti P, Mazzotta F. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in HIV positive patients (MOPEB057). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
  77. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10<sup>6</sup>/l. *Aids* 2002,16:1371-1381.
  78. Wang C, Vlahov D, Galai N, Bareta J, Strathdee SA, Nelson KE, Sterling TR. Mortality in HIV-seropositive versus seronegative persons in the era of highly active antiretroviral therapy: implications for when to initiate therapy. *J Infect Dis* 2004,190:1046-1054.
  79. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD. Survival benefit of initiating antiretroviral

- therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003,138:620-626.
80. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *Aids* 2007,21:1717-1721.
  81. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raf Filig F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-Infected Adults With a CD4 Cell Count Greater Than 500 Cells/mm<sup>3</sup> on Long-Term Combination Antiretroviral Therapy Reach Same Mortality Rates as the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007.
  82. Hatano H, Hunt P, Weidler J, Coakley E, Hoh R, Liegler T, et al. Repeated measures analysis of plasma HIV-RNA levels in HIV-infected patients remaining on a stable partially suppressive regimen (MOPEA033). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
  83. Uy J, Armon C, Buchacz K, Brooks J. Initiation of HAART at CD4 cell counts  $\geq$  350 cells/mm<sup>3</sup> is associated with a lower prevalence of antiretroviral resistance mutations at virologic failure (WEPEB017). 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.
  84. May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006,368:451-458.
  85. HIV Diagnosis at CD4 Count Above 500 Cells/mm<sup>3</sup> and Progression to Below 350 Cells/mm<sup>3</sup> Without Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, Publish Ahead of Print.

Annexe I : Liste des affections faisant partie de la définition clinique du SIDA de 1993, Center for Disease Control and Prevention (CDC).

Référence : Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992,41:1-19.

AIDS dementia complex  
Bacterial pneumonia, recurrent (>2 episodes within 1 year)  
Oesophageal Candidiasis  
Candidiasis, bronchi, trachea, or lungs  
Candidiasis (unspecified AIDS-defining)  
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary  
Cryptococcosis, extrapulm.  
Cryptosporidiosis (duration > 1 month)  
Cytomegalovirus (CMV) chorioretinitis  
CMV - other location  
CMV (unspecified AIDS-defining)  
Herpes simplex virus ulcers (duration > 1 month) or pneumonitis/esophagitis/bronchitis  
Histoplasmosis, extrapulm. or disseminated  
HIV Wasting Syndrome  
Isosporiasis diarrhoea (duration > 1 month)  
Leishmaniasis, visceral  
Microsporidiosis diarrhoea (dur. > 1 month)  
Mycobact. avium complex (MAC) or Kanasii, extrapulm.  
Mycobact. tuberculosis pulm.  
Mycobact. tuberculosis extrapulm.  
Mycobact. pulm., other  
Mycobact. extrapulm., other  
Mycobact., other (unspecified)  
Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)  
Progressive multifocal leucoencephalopathy  
Salmonella bacteraemia (non-typhoid) (recurrent)  
Toxoplasmosis, brain  
Focal Brain lesion  
Kaposi Sarcoma  
Hodgkins Lymphoma  
Non-Hodgkin Lymphoma - not specified  
Non-Hodgkin Lymphoma - Burkitt (Classical or Atypical)  
Non-Hodgkin Lymphoma - Diffuse large B-cell lymphoma (Immunoblastic/centroblastic)  
Non-Hodgkin Lymphoma - Unknown/other histology  
Non-Hodgkin Lymphoma - Primary Brain Lymphoma  
Cervical Cancer  
Unspecified AIDS event

## Annexe II: CASCADE Collaboration

Steering committee: Julia Del Amo (Chair), Universidad Miguel Hernandez, Alicante; Laurence Meyer (Vice Chair), INSERM U292, Paris; Heiner Bucher, Institut für klinische epidemiologie, Basel; Geneviève Chêne, Université Bordeaux 2, Bordeaux; Deenan Pillay, University College, London; Maria Prins, Municipal Health Service, Amsterdam; Magda Rosinska, National Institute of Health, Warsaw; Caroline Sabin, University College, London; Giota Touloumi, Athens University, Athens.

Co-ordinating centre: CASCADE is co-ordinated at the MRC Clinical Trials Unit in London. Krishnan Bhaskaran, statistician, scientific co-ordinator; Kholoud Porter, senior epidemiologist, project leader; Sarah Walker, senior statistician; Abdel Babiker, Associate Director of MRC CTU; Janet Darbyshire, Director of MRC CTU.

Participating Cohorts: Sydney AIDS Prospective Study, Australia; Sydney Primary HIV Infection cohort, Australia; Southern Alberta Clinic Cohort, Canada; Danish HIV Cohort, Denmark; Aquitaine Cohort, France; French Hospital Database, France; Lyon Primary Infection Cohort, France; SEROCO Cohort, France; German Cohort, Germany; Greek Haemophilia Cohort, Greece; Italian Seroconversion Study, Italy; Amsterdam Cohort Studies in Homosexual Men and IDUs, Netherlands; Oslo and Ullevål Hospital Cohorts, Norway; Edinburgh Hospital Cohort, Scotland; Badalona IDU Hospital Cohort, Spain; Barcelona IDU Cohort, Spain; Madrid Cohort, Spain; Valencia IDU Cohort, Spain; Swiss HIV Cohort Study, Switzerland; Royal Free Haemophilia Cohort, UK; UK Register of HIV Seroconverters, UK.

## Annexe III: Liste des catégories de causes de décès selon le projet CoDe

- 01 AIDS (unspecified)
  - 01.1 Infection
  - 01.2 Malignancy
- 02 Non-AIDS Infection (unspecified)
  - 02.1 Bacterial
  - 02.2 Others
    - 02.2.1 Other with sepsis
  - 02.3 Unknown aetiology
    - 02.3.1 Unknown with sepsis
- 03 Chronic viral hepatitis (unspecified)
  - 03.1 HCV
    - 03.1.1 HCV with cirrhosis
    - 03.1.2 HCV with liver failure
  - 03.2 HBV
    - 03.2.1 HBV with cirrhosis
    - 03.2.2 HBV with liver failure
- 04 Malignancy (other than 01.2 and 03, 03.1, 03.2)
- 05 Diabetes Mellitus (complication to)
- 06 Pancreatitis
- 07 Lactic acidosis
- 08 MI or other ischemic heart disease
- 09 Stroke
- 10 Gastro-intestinal haemorrhage
- 11 Primary pulmonary hypertension
- 12 Lung embolus
- 13 Chronic obstructive lung disease
- 14 Liver failure (other than 03, 03.1, 03.2)
- 15 Renal failure
- 16 Accident or other violent death (not suicide)
- 17 Suicide
- 18 Euthanasia
- 19 Substance abuse (unspecified)
  - 19.1 Chronic Alcohol abuse
  - 19.2 Chronic intravenous drug-use
  - 19.3 Acute intoxication

**If the cause of death can't be specifically classified, general classification can be used:**

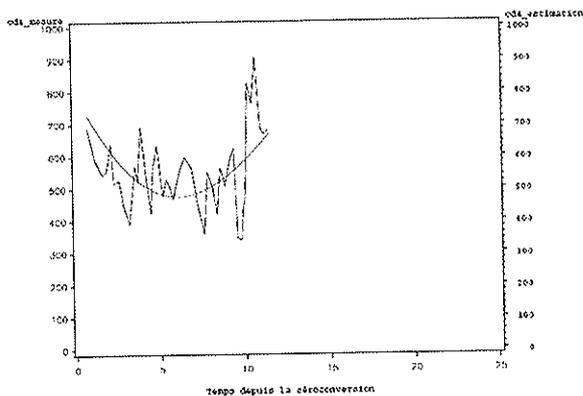
- 20 Haematological disease (other causes)
- 21 Endocrine disease (other causes)
- 22 Psychiatric disease (other causes)
- 23 CNS disease (other causes)
- 24 Heart or vascular (other causes)
- 25 Respiratory disease (other causes)
- 26 Digestive system disease (other causes)
- 27 Skin and motor system disease (other causes)
- 28 Urogenital disease (other causes)
- 29 Obstetric complications
- 30 Congenital disorders

**If the cause of death is unclassifiable, use:**

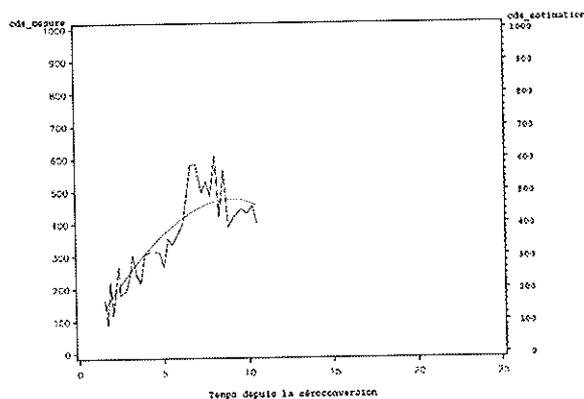
- 90 Other causes (please specify in R1\_OTH, R2\_OTH or R3\_OTH)
- 91 Unclassifiable causes
- 92 Unknown

Annexe IV : Juxtaposition de la courbe d'évolution des mesures ponctuelles du nombre de lymphocytes CD4+ au cours du suivi et de la courbe d'évolution des estimations en tous temps de ce marqueur pour 3 patients.

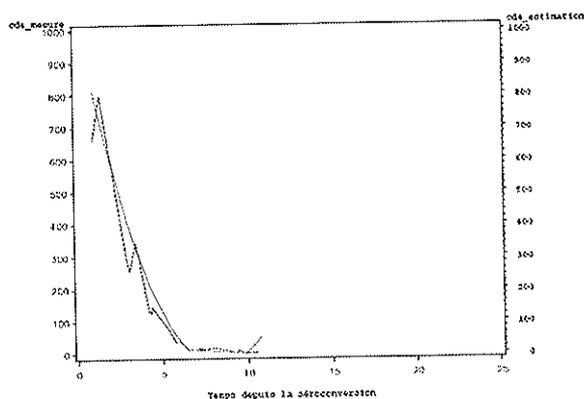
Evolution Lymphocytes CD4+ (x106/l) au cours du temps



Evolution Lymphocytes CD4+ (x106/l) au cours du temps



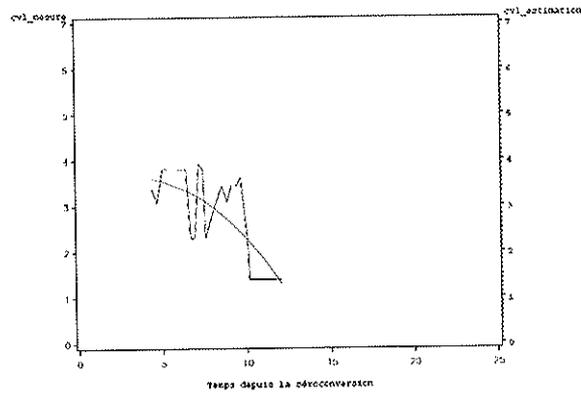
Evolution Lymphocytes CD4+ (x106/l) au cours du temps



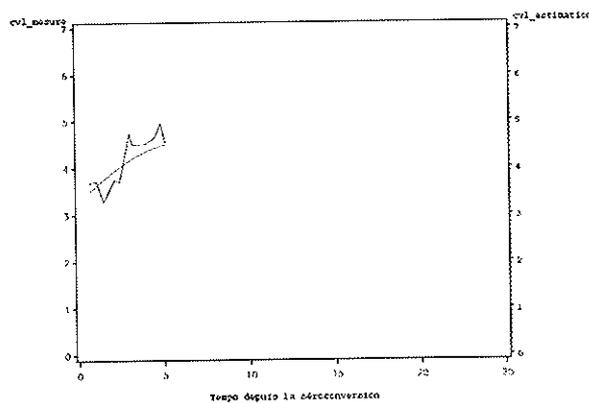
 Courbe d'évolution des mesures ponctuelles des lymphocytes CD4+  
 Courbe d'évolution des prédictions en tous temps des lymphocytes CD4+

Annexe V : juxtaposition de la courbe d'évolution des mesures ponctuelles de l'ARN VIH plasmatique au cours du suivi et de la courbe d'évolution des estimations en tous temps de ce marqueur pour 3 patients.

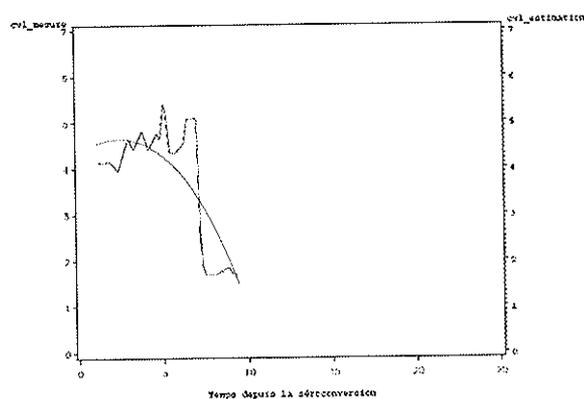
Evolution ARN VIH plasmatique (log10copies/ml) au cours du temps



Evolution ARN VIH plasmatique (log10copies/ml) au cours du temps



Evolution ARN VIH plasmatique (log10copies/ml) au cours du temps



 Courbe d'évolution des mesures ponctuelles de l'ARN VIH plasmatique  
 Courbe d'évolution des prédictions en tous temps de l'ARN VIH plasmatique

Annexe VI : Programmes développés dans le logiciel SAS® pour la modélisation des Hazard Ratio associés aux différentes modalités de prise en compte de l'immunodépression.

```

/* A - Modèle pour les derniers marqueurs : latest CD4 - latest hiv rna
*/
/* IMPUTATION TOUS EVENEMENTS*/
ods pdf
file="C:\Benoit\CASCADE2\sortie_SAS_CASCADE4\COX\multivarie\imp\latest_f
u\
dc.pdf";
proc phreg data=acr; /*acr : fichier de travail*/
    model (lentry, serofinan)*dcsida (0)= /*lentry gère l'entrée
retardée, serofinan=temps de base*/
/* Variables d'intérêt*/
    /*dernier CD4 classes*/          cd_0_49 cd_50_199 cd_200_349
/*cd_350*/
    /*ARN VIH >=5 */                cvl_5_
    /*Age >=35*/                    ag3
    /*Sexe M*/                      sexe
    /*Mode de contamination IDU*/    modci3
    /*cART Traitement*/             i n
    /*Hépatite C*/                  hepc1 /*hepc0*/ hepc9
                                   /*int1 int2 int3*/

    /r1;/*intervalle de confiance à 95%*/
    strata centre;

/* 1 - PROGRAMME latest CD4 */
/* je calcule la valeur au temps d'événement*/
t = serofinan;    t2=t**2;    t3=t**3;    t4=t**4;    t5=t**5;
cd_last = b0 + b1*t + b2*t2 + b3*t3 + b4*t4 + b5*t5 + a0 +
a1*t + a2*t2 ; /*effets fixes notés b, effets aleatoires
notés a*/

if cd_last<50 then do; cd_0_49=1; cd_50_199=0; cd_200_349=0; cd_350_=0;
end;
else if cd_last<200 then do; cd_0_49=0; cd_50_199=1; cd_200_349=0;
cd_350_=0; end;
else if cd_last<350 then do; cd_0_49=0; cd_50_199=0; cd_200_349=1;
cd_350_=0; end;
else do; cd_0_49=0; cd_50_199=0; cd_200_349=0;
cd_350_=1; end;

/* 2 - PROGRAMME ARN VIH */
/* je calcule la valeur au temps d'événement*/
t = serofinan;    t2=t**2;    t3=t**3;    t4=t**4;
cv_last = br0 + br1*t + br2*t2 + br3*t3 + br4*t4 + ar0 + ar1*t +
ar2*t2 ; /*effets fixes notés br, effets aléatoires notés ar*/

if cv_last<5 then cvl_5_=0;
else cvl_5_=1;

/* 3 - AGE*/
if agesc<35 then do; ag2=0 ; ag3=0; end;
else do; ag2=0 ; ag3=1; end;

```

```

/* 4 - SEXE*/

/* 5 - MODE DE CONTAMINATION*/

/* 6 - PROGRAMME CART TREATMENT*/
nocart=1;i=0; n=0;
if delstart_CART2<=serofinan then do; /*delstart_cart2 : delai de
début de CART*/
if ttype in ('cIB','cIP')then do; i=1; n=0; nocart=0; end;
else if ttype in ('cNN','cNU')then do; i=0; n=1; nocart=0; end;
end;

/* 8 - PROGRAMME DES INTERRACTIONS*/
/*int1=cd_0_49*cvl_5_;
int2=cd_50_199*cvl_5_;
int3=cd_200_349*cvl_5_*/

/* test des variables*/
cd4: test cd_0_49, cd_50_199, cd_200_349/*, cd_350_*/;
HIVRNA: test cvl_5_;
age : test ag3;
sexe: test sexe;
modc: test /*modcil , modci2,*/ modci3/*, modci4*/;
cART: test /*nocart*/ i, n ;
hepc: test hepc1 /*hepc0*/ hepc9 ;

/* test des interractions
cd_cv: test int1, int2, int3;*/

run;
ods pdf close;

/* B - Modèle pour nadir de CD4 tout au long du suivi - latest hiv rna
*/

ods pdf
file="C:\Benoit\CASCADE2\sortie_SAS_CASCADE4\cox\multivarie\imp\nadir_fu
\dcvio.pdf";
proc phreg data=acr;
model (ltenry, serofinan)*dcvio(0)=
/* Variables d'intéret*/
/*Nadir CD4 FU classes*/cd_0_49 cd_50_199 cd_200_349 /*cd_350*/
/*ARN VIH >=5 FU*/ cvl_5_
/*Age >=35*/ ag3
/*Sexe M*/ sexe
/*Mode de contamination IDU*/ modci3
/*cART Traitement*/ i n
/*Hépatite C*/ hepc1 /*hepc0*/ hepc9

/rl;/*intervalle de confiance à 95%*/
strata centre;

/* 1 - PROGRAMME NADIR CD4 FU*/
/*initialisation de nadir au temps t=0*/
nadir= b0 + a0 ;

```

```

/* boucle pour calcul chaque semaine de la valeur et retenir la
plus faible*/
do t=0 to serofinan by (1/(52.17)) ;
t2=t**2; t3=t**3; t4=t**4; t5=t**5;
cdx = b0 + b1*t + b2*t2 + b3*t3 + b4*t4 + b5*t5 + a0 + a1*t +
a2*t2 ;
nadir=min(nadir,cdx);
end;

if nadir<50 then do; cd_0_49=1; cd_50_199=0; cd_200_349=0;
cd_350_=0; end;
else if nadir<200 then do; cd_0_49=0; cd_50_199=1; cd_200_349=0;
cd_350_=0; end;
else if nadir<350 then do; cd_0_49=0; cd_50_199=0; cd_200_349=1;
cd_350_=0; end;
else do; cd_0_49=0; cd_50_199=0; cd_200_349=0;
cd_350_=1; end;

/* 2 - PROGRAMME ARN VIH FU*/

/* je calcule la valeur au temps d'évenement*/
t = serofinan; t2=t**2; t3=t**3; t4=t**4;
cv_last = br0 + br1*t + br2*t2 + br3*t3 + br4*t4 + ar0 + ar1*t +
ar2*t2 ;

if cv_last<5 then cvl_5_=0;
else cvl_5_=1;

/* 3 - AGE*/
if agesc<35 then do; ag2=0 ; ag3=0; end;
else do; ag2=0 ; ag3=1; end;

/* 4 - SEXE*/

/* 5 - MODE DE CONTAMINATION*/

/* 6 - PROGRAMME CART TREATMENT*/
nocart=1;i=0; n=0;
if delstart_CART2<=serofinan then do;
if ttype in ('cIB','cIP') then do; i=1; n=0; nocart=0; end;
else if ttype in ('cNN','cNU') then do; i=0; n=1; nocart=0; end;
end;

/* 7 - PROGRAMME DES INTERRACTIONS*/
/*int1=cd_0_49*cvl_5_;
int2=cd_50_199*cvl_5_;
int3=cd_200_349*cvl_5_;

/* test des variables*/
cd4: test cd_0_49, cd_50_199, cd_200_349/*, cd_350_*/;
HIVRNA: test cvl_5_;
age : test ag3;
sexe: test sexe;
modc: test /*modci1 , modci2,*/ modci3/*, modci4*/;
CART: test /*nocart*/ i, n ;
hepc: test hepc1 ,/*hepc0*/ hepc9 ;

```

```

/* test des interactions
   cd_cv:      test int1, int2, int3;*/

run;
ods pdf close;

/* C - Modèle pour nadir de CD4 avant cART - dernier Hiv rna avant cART
*/

ods pdf
file="C:\Benoit\CASCADE2\sortie_SAS_CASCADE4\cox\multivarie\imp\nadir_bf
\dcunk.pdf";
proc phreg data=acr;
  model (lentry, serofinan)*dcunk(0)=
  /* Variables d'intérêt*/
  /*Nadir CD4 Bf classes*/      cd_0_49 cd_50_199 cd_200_349
/*cd_350*/
  /*ARN VIH >=5 Bf*/          cv1_5_
  /*Age >=35*/                ag3
  /*Sexe M*/                  sexe
  /*Mode de contamination IDU*/ modci3
  /*cART Traitement*/        i n
  /*Hépatite C*/             hepcl1 /*hepc0*/ hepc9

  /r1;/*intervalle de confiance à 95%*/
  strata centre;

/* 1 - PROGRAMME NADIR CD4 avant cART*/
/*initialisation de nadir au temps t=0*/
nadir= b0 + a0 ;
/* boucle pour calcul chaque semaine de la valeur et retenir la
plus faible du début jusqu'à l'événement ou au
début d'un traitement par cART (si cART débuté avant événement*/
do t=0 to min(delstart_cart2,serofinan) by (1/(52.17)) ;
/*delstart_cart2 est le délai de début de traitement*/
  t2=t**2;   t3=t**3;   t4=t**4;   t5=t**5;
  cdx = b0 + b1*t + b2*t2 + b3*t3 + b4*t4 + b5*t5 + a0 + a1*t +
a2*t2 ;
  nadir=min(nadir,cdx);
end;

if nadir<50 then do;      cd_0_49=1; cd_50_199=0; cd_200_349=0;
cd_350_=0; end;
else if nadir<200 then do; cd_0_49=0; cd_50_199=1; cd_200_349=0;
cd_350_=0; end;
else if nadir<350 then do; cd_0_49=0; cd_50_199=0; cd_200_349=1;
cd_350_=0; end;
else do;                  cd_0_49=0; cd_50_199=0; cd_200_349=0;
cd_350_=1; end;

/* 2 - PROGRAMME ARN VIH avant cART*/

/* je calcule la dernière valeur au temps d'événement ou lors
début cART (si début cART avant l'événement)*/
t = min(delstart_cart2, serofinan); t2=t**2;   t3=t**3;
t4=t**4;   cv_last = br0 + br1*t + br2*t2 + br3*t3 + br4*t4 + ar0
+ ar1*t + ar2*t2 ;

```

```

        if cv_last<5 then cvl_5_=0;
        else                cvl_5_=1;

/* 3 - AGE*/
        if agesc<35 then do; ag2=0 ; ag3=0; end;
        else do;                ag2=0 ; ag3=1; end;

/* 4 - SEXE*/

/* 5 - MODE DE CONTAMINATION*/

/* 6 - PROGRAMME CART TREATMENT*/
        nocart=1;i=0; n=0;
        if delstart_CART2<=serofinan then do;
        if ttype in ('cIB','cIP') then do; i=1; n=0; nocart=0; end;
        else if ttype in ('cNN','cNU')then do; i=0; n=1; nocart=0; end;
        end;

/* 7 - PROGRAMME DES INTERRACTIONS*/
        /*int1=cd_0_49*cvl_5_;
        int2=cd_50_199*cvl_5_;
        int3=cd_200_349*cvl_5_;

/* test des variables*/
        cd4: test cd_0_49, cd_50_199, cd_200_349/*, cd_350_*/;
        HIVRNA: test cvl_5_;
        age : test ag3;
        sexe: test sexe;
        modc: test /*modci1 , modci2,*/ modci3/*, modci4*/;
        cART: test /*nocart*/ i, n ;
        hepc: test hepc1 ,/*hepc0*/ hepc9 ;

/* test des interractions
        cd_cv: test int1, int2, int3;*/

run;
ods pdf close;

```

## Annexe VII : Détail des résultats pour les décès par suicide

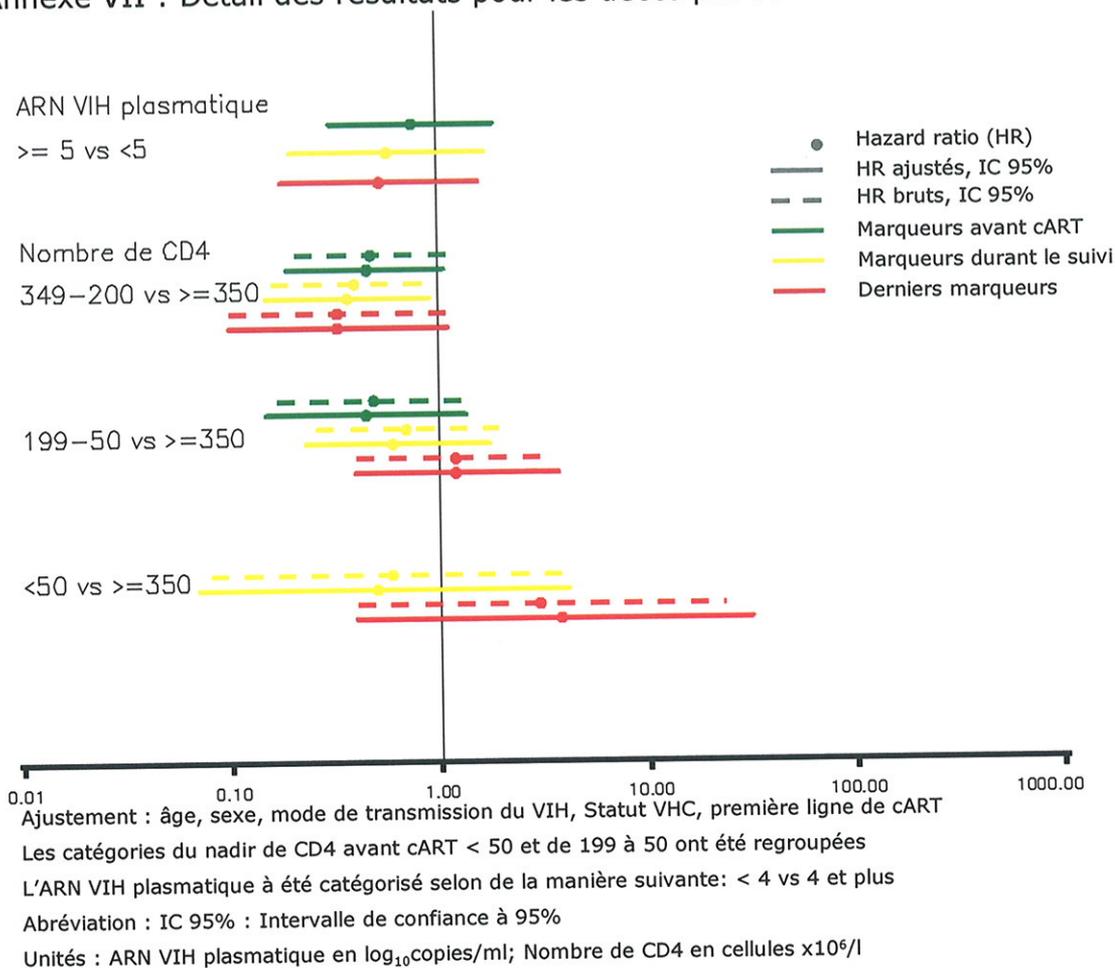


Figure a: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès par suicide

Tableau b: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par suicide

Suicide	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 (x10 <sup>6</sup> /l)			0,14			0,17			0,11
349-200 vs ≥350	0,33	(0,10 - 1,11)		0,37	(0,15 - 0,91)		0,46	(0,19 - 1,07)	
199-50 vs ≥350	1,20	(0,40 - 3,71)		0,63	(0,23 - 1,74)		0,45	(0,15 - 1,35)	
<50 vs ≥350	3,84	(0,47 - 31,26)		0,54	(0,07 - 4,15)				
ARN VIH (log <sub>10</sub> /ml) ≥4 vs <4	0,53	(0,18 - 1,58)	0,25	0,58	(0,20 - 1,70)	0,32	0,77	(0,31 - 1,87)	0,56

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Les catégories nadir de CD4 avant cART <50 et de 199 à 50 cellules x10<sup>6</sup>/l ont été regroupées.

Les résultats indiquaient une absence d'association entre les marqueurs biologiques d'immunodépression et d'infection par le VIH avec le décès par suicide. De plus il n'existait pas d'effet gradient apparent (Figure a et Tableau b).

Ceci est cohérent avec la nature de cette cause de décès et permet de valider la pertinence des résultats précédemment obtenus pour les causes de décès non classant SIDA.

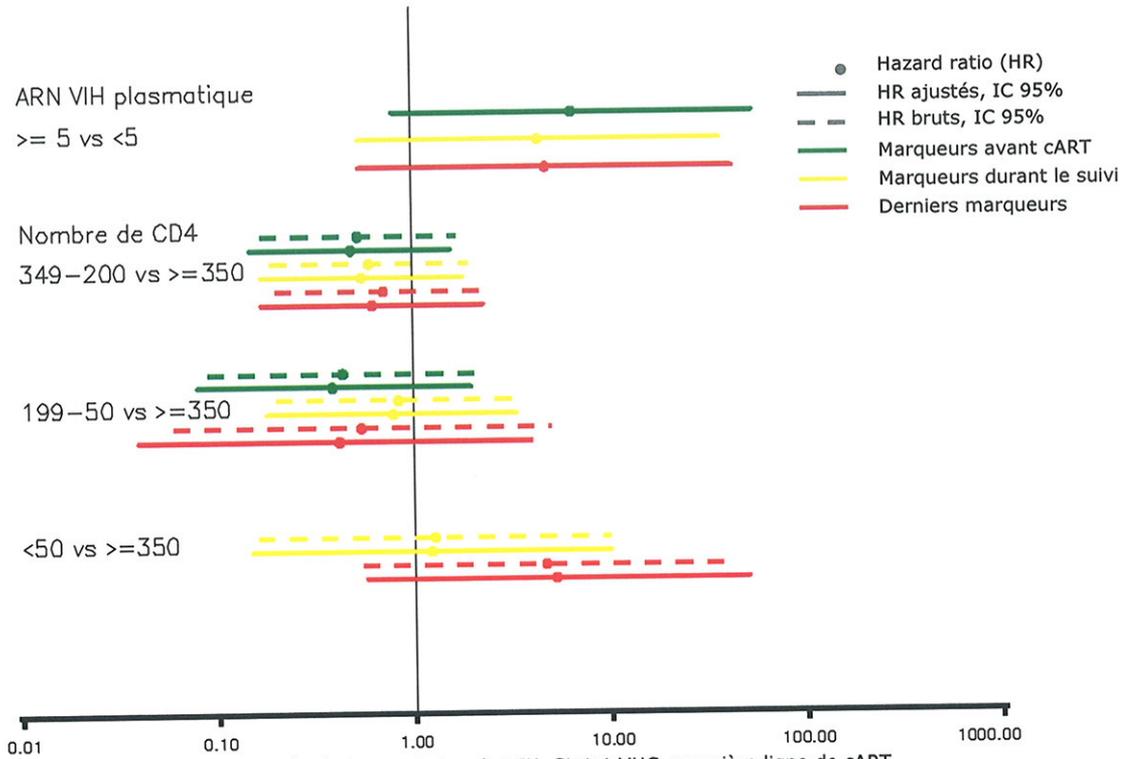
Tableau c: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès par suicide

Suicide	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années ≥35 vs <35	0,76	(0,34 - 1,70)	0,51
Sexe masculin vs féminin	1,83	(0,75 - 4,47)	0,18
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	0,97	(0,30 - 3,10)	0,95
Multithérapie antirétrovirale			0,25
IP vs jamais traité	1,58	(0,69 - 3,64)	
autres cART	2,07	(0,85 - 5,01)	
Statut Hepatite C			0,15
Positif vs négatif	2,00	(0,72 - 5,53)	
Inconnu vs négatif	2,12	(0,93 - 4,85)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

Le tableau c indique notamment que le mode de contamination n'était pas associé au risque de suicide.

## Annexe VIII : Détail de résultats pour les décès de cause violente



Ajustement : âge, sexe, mode de transmission du VIH, Statut VHC, première ligne de cART

Les catégories du nadir de CD4 avant cART < 50 et de 199 à 50 ont été regroupées

Abréviation : IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Unités : ARN VIH plasmatique en  $\log_{10}$ copies/ml; Nombre de CD4 en cellules  $\times 10^6/l$

Figure d: Représentation graphique des Hazard Ratios ajustés pour les marqueurs biologiques d'infection par le VIH, cause de décès : décès de cause violente

Tableau e: Hazard Ratios des marqueurs biologiques d'infection par le VIH ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès de cause violente

Cause violente	Dernier marqueur			Nadir pendant le suivi			Nadir avant cART		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Lymphocytes CD4 ( $\times 10^6/l$ )			0,26			0,77			0,33
349-200 vs ≥350	0,62	(0,17 - 2,27)		0,55	(0,17 - 1,80)		0,49	(0,15 - 1,57)	
199-50 vs ≥350	0,42	(0,04 - 3,95)		0,79	(0,18 - 3,34)		0,39	(0,08 - 1,96)	
<50 vs ≥350	5,38	(0,57 - 50,45)		1,22	(0,15 - 9,95)				
ARN VIH ( $\log_{10}/ml$ ) ≥5 vs <5	4,83	(0,54 - 42,85)	0,15	4,45	(0,54 - 36,88)	0,16	6,64	(0,81 - 54,50)	0,08

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale.

Les catégories nadir de CD4 avant cART <50 et de 199 à 50 cellules  $\times 10^6/l$  ont été regroupées.

De manière similaire aux décès par suicide, il n'existait pas d'association entre les marqueurs d'immunodépression et d'infection par le VIH et le décès par cause violente (Figure d et Tableau e).

Tableau f: Hazard Ratios ajustés associés aux variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques, cause de décès : décès de cause violente

Cause violente	Estimateurs ajustés		
	HR	IC95%	p-value
Age en années ≥35 vs <35	3,90	(1,47 - 10,36)	0,006
Sexe masculin vs féminin	0,58	(0,22 - 1,58)	0,29
Usagers de drogues injectables vs autres modes de transmission	3,52	(0,69 - 17,91)	0,13
Multithérapie antirétrovirale			0,21
IP vs jamais traité	0,73	(0,20 - 2,59)	
autres cART	2,06	(0,66 - 6,46)	
Statut Hepatite C			0,98
Positif vs négatif	0,91	(0,19 - 4,32)	
Inconnu vs négatif	0,88	(0,19 - 4,18)	

HR: Hazard Ratio, IC95%: intervalle de confiance à 95%, cART: combinaison antirétrovirale, IP : inhibiteur de protéase.

Contrairement aux décès par suicide, les décès par autres causes violentes étaient associés avec un âge égal ou supérieur à 35 ans lors de la séroconversion (HR : 3,90, IC95%, 1,47-10,36) (Tableau f).

## Annexe IX : Synthèse des principaux résultats : Association entre les marqueurs biologiques d'immunodépression et les différentes causes spécifiques de décès.



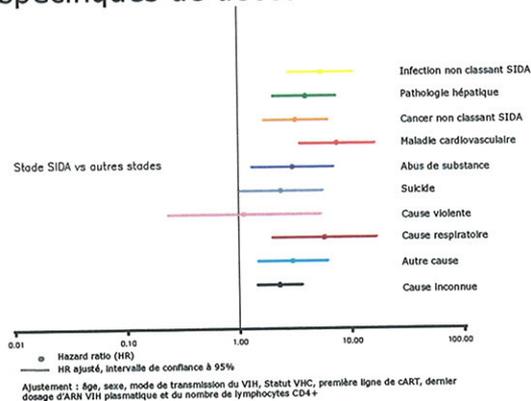
Ajustement : âge, sexe, mode de transmission du VIH, Statut VHC, première ligne de cART

Abréviation : IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Unités : ARN VIH plasmatique en  $\log_{10}$ copies/ml; Nombre de CD4 en cellules  $\times 10^6/l$

Figure 16. Présentation synthétique des Hazard Ratios associés aux marqueurs biologiques d'immunodépression pour les différentes causes spécifiques de décès

Annexe X : Synthèse des principaux résultats :  
Association entre la survenue du stade C SIDA et les différentes causes spécifiques de décès



Association entre le temps passé sous un seuil de 350 cellules  $\times 10^6/l$  et les différentes causes spécifiques de décès

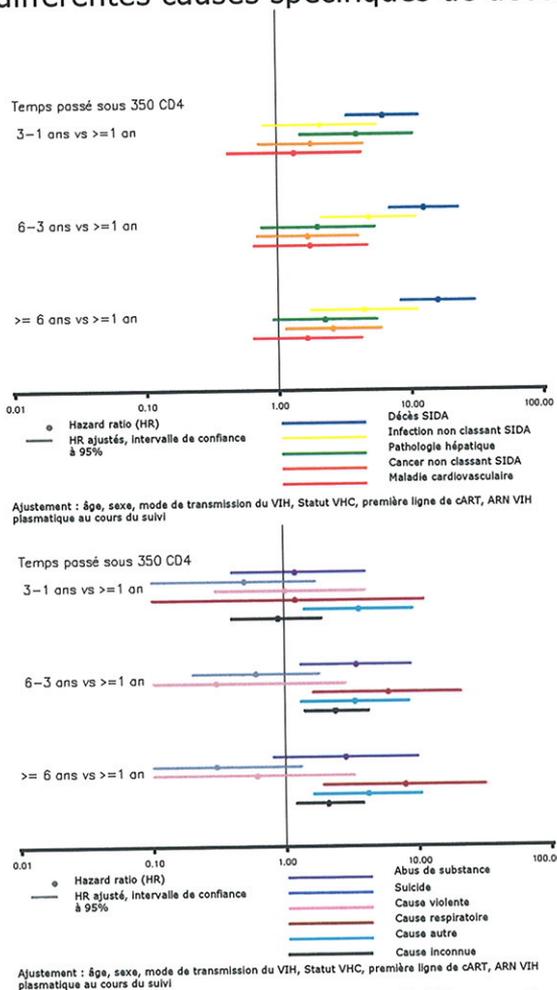


Figure 17. Présentation synthétique des Hazard Ratios associés à la survenue du stade C SIDA et au temps passé sous 350 cellules  $\times 10^6/l$  pour les différentes causes spécifiques de décès.

Annexe XI : Liste des communications scientifiques réalisées au cours et à l'issue de la réalisation de cette étude.

Publication (en préparation pour soumission à AIDS)

Marin B, Thièbaut R, Rondeau V, Costagliola D, Dorruci M, Bucher H, Hamouda O, Walker S, Bhaskaran K, Chêne G, CASCADE Study Group. Relationships between markers of immunodeficiency and non-AIDS-related causes of death in the era of combination antiretroviral therapy.

Communications affichées

Marin B, Thièbaut R, Rondeau V, Costagliola D, Dorruci M, Bucher H, Hamouda O, Walker S, Bhaskaran K, Chêne G, CASCADE Study Group. Association between CD4 and HIV RNA with non-AIDS-related causes of death in the era of combination antiretroviral therapy. (WEPEB019). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July 2007.

Marin B, Thièbaut R, Rondeau V, Costagliola D, Dorruci M, Bucher H, Hamouda O, Walker S, Bhaskaran K, Chêne G, CASCADE Study Group. Association entre le nadir du nombre de lymphocytes CD4+, l'ARN VIH plasmatique et les décès de causes non classant SIDA à l'ère des trithérapies. Communication affichée présentée à la première Conférence d'Epidémiologie Clinique, Bordeaux, France, 10-11 mai 2007. Livre des résumés : Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 2007 (in press)

Communication orale

Marin B, Thièbaut R, Rondeau V, Costagliola D, Dorruci M, Bucher H, Hamouda O, Walker S, Bhaskaran K, Chêne G, CASCADE Study Group. Relationships between markers of HIV infection and non-AIDS-related causes of death. Communication orale présentée au workshop de la collaboration CASCADE, Institut Robert Koch, Berlin, Allemagne, 3-4 mai 2007.



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre le mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3169

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## Résumé :

**Objectif:** Evaluer les relations entre différentes modalités de prise en compte des marqueurs d'immunodépression et d'infection par le VIH et les causes spécifiques de décès non classant SIDA à l'ère des combinaisons antirétrovirales (cART).

**Méthodes:** La collaboration CASCADE, constituée de 23 cohortes de séroconvertisseurs en Europe, Canada et Australie, mesure le temps entre la séroconversion et la survenue des causes de décès ou la date de censure. Le modèle à risque proportionnel de Cox a été employé pour chaque cause spécifique de décès. Les modalités de prise en compte de l'immunodépression étaient (i) le dernier dosage de CD4, (ii) le nadir de CD4, (iii) la survenue d'un premier événement classant SIDA et (iv) le temps passé sous le seuil de  $350 \text{ CD4} \times 10^6/\text{l}$  (variables dépendantes du temps). Les analyses étaient ajustées sur l'ARN VIH plasmatique, le premier traitement par cART et les données sociodémographiques.

**Résultats:** Parmi 9 858 séroconvertisseurs, 597 décès sont survenus pendant 81 110 personnes années de suivi ; 158 (26,5%) décès étaient classant SIDA, 333 (55,7%) non classant SIDA (dont 50 infections, 46 pathologies hépatiques, 46 cancers, 36 maladies cardiovasculaires) et 106 de cause inconnue (17,8%). Le décès de cause SIDA était fortement associé aux différentes modalités de prise en compte de l'immunodépression. Il existait une association significative et un effet gradient entre le dernier CD4, le nadir de CD4, le temps passé sous  $350 \text{ CD4} \times 10^6/\text{l}$  et le risque de décès par infection sévère, pathologie hépatique et cancer. De même il existait une association entre la progression du SIDA et les décès par infection, cause hépatique, cancer et maladie cardiovasculaire.

**Conclusion :** Les associations mises en évidence constituent un faisceau d'arguments en faveur du nouveau paradigme d'un spectre plus large de la mortalité liée à l'infection par le VIH et ses conséquences clinico-biologiques. Nos résultats plaident pour l'initiation d'un traitement par cART plus précoce. Les événements non classant SIDA devraient être utilisés comme événements d'intérêt dans les essais cliniques évaluant les cART.

**Title :** Modelling of Relations between different markers of HIV-induced immunosuppression and specific causes of death in patients followed in the combination antiretroviral therapy era.

## Abstract :

**Objectives:** To assess the relationship between different markers of HIV-induced immunosuppression and specific causes of death in patients followed in the combination antiretroviral therapy (cART) era.

**Methods:** We used CASCADE data of 23 European, Australian and Canadian cohorts of adult HIV-seroconverters measuring time from seroconversion to specific cause of death (CoD) or censoring date. Proportional hazards modelling of each specific CoD allowed for delayed entry and competing risks. Potential determinants were (i) latest and (ii) nadir CD4 cell count, (iii) AIDS stage C, and (iv) time spent under  $350 \text{ cells} \times 10^6/\text{l}$  (time varying covariates). Analyses were adjusted on HIV RNA level, first line cART treatment and socio-demographical characteristics.

**Results:** Among 9,858 seroconverters, 597 deaths were reported during 81,110 persons-year of follow-up: 158 (26.5%) were AIDS related, 333 (55.7%) non AIDS-related (50 non-AIDS infections, 46 liver diseases, 46 non-AIDS malignancies, 36 cardio-vascular diseases) and 106 (17.8%) of unknown origin. AIDS-related deaths were strongly associated with all markers of immunosuppression. There were associations and gradient effects between latest CD4 count, nadir of CD4 cell count, time under  $350 \text{ cells} \times 10^6/\text{l}$  and deaths from severe infection, liver disease and cancer. Besides, occurrence of an AIDS stage C was associated with deaths from infection, liver disease, cancer and cardiovascular disease.

**Conclusion:** Our results contribute to the beam of evidence of a wider spectrum of mortality related to HIV infection and HIV-induced immunosuppression. These informations plead for earlier initiation of cART treatments which could impact on non AIDS related causes of death. The non AIDS related events should be considered as endpoints in clinical trials evaluating cART.

## Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine - DES Santé Publique et Médecine Sociale

**Mots clefs :** Infections à VIH, Syndrome d'immunodéficience acquise, Cause de décès, Lymphocytes T CD4+, Charge virale, Agents anti-VIH, Epidémiologie, Modèle statistique, Etudes de cohorte, Infections bactériennes, Hépatites virales humaines, Tumeurs, Maladies cardiovasculaires.

**Unité INSERM 593, ISPED, Université Bordeaux 2, France.**

**Unité de Recherche Clinique et Biostatistique, CHU Limoges, France.**