

ANNÉE 2015-2016

N° 012

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Coline Pillet

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2016

***Comorbidités et vieillissement précoce des personnes vivant avec le VIH
dans les pays industrialisés en 2016***

Président : **M. Jean-Michel ROBERT**, Professeur de chimie
thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury : **Mme Virginie FERRÉ**, Professeur de Virologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes
Dr Clotilde ALLAVENA, Médecin du Service de
Maladies Infectieuses, CHU de Nantes

Remerciements

À Monsieur Jean-Michel Robert, Président du jury

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour votre pédagogie tout au long du cursus de pharmacie.

À Madame Virginie Ferré, Directeur de thèse

Pour votre aide et vos conseils précieux depuis le début de la rédaction de ce travail. Je vous remercie d'avoir pris le temps de diriger cette thèse malgré votre emploi du temps très chargé.

Au Docteur Clotilde Allavena, Membre du jury

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse pour juger mon travail. C'est un honneur de présenter cette thèse devant vous.

À mes parents

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien durant toutes ces années. Vous avez toujours été à mes côtés, même dans les moments les plus difficiles. Merci pour votre présence et votre amour.

À Marine

Sans toi je ne pense pas que j'aurais réussi cette première année de Pharmacie. Tu as toujours été là pour me motiver et me remonter le moral quand j'en avais besoin. C'est aussi grâce à toi que je suis arrivée jusqu'ici. Un immense merci.

À mes amies du lycée

Même si on ne se voit plus aussi souvent qu'avant, je sais que je peux toujours compter sur vous. Nos 10 années d'amitié sont plus fortes que tous ces kilomètres nous séparent.

À mes amis rencontrés tout au long de ces études de pharmacie

À Nantes, à Cardiff ou à Paris, ces études m'auront permis de rencontrer des personnes formidables. Ces 6 années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

À mes collègues de Gilead

Pour votre soutien tout à long de mon stage et de l'élaboration de cette thèse. *Thank you so much!*

À Sergi

Merci d'être là tous les jours à mes côtés. Merci pour ton amour, ton sourire et ton soutien. *T'estimo.*

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	3
Tables des figures	6
Tables des tableaux	8
Liste des abréviations	9
Introduction	11
1. Physiopathologie du VIH	13
1.1. Le virus de l'immunodéficience humaine	13
1.1.1. Structure	13
1.1.2. Cycle	14
1.2. Les modes de transmission du VIH	16
1.3. Les stades cliniques de l'infection à VIH	16
1.3.1. Primo-infection	17
1.3.2. Phase d'infection chronique	17
1.3.3. Stade SIDA	18
1.3.4. Définition du SIDA	18
1.4. Diagnostic de l'infection	20
1.5. Épidémiologie	21
1.5.1. Dans le monde	21
1.5.2. En France	21
1.5.3. Objectif 90-90-90	21
1.6. Prise en charge thérapeutique actuelle	23
1.6.1. Présentation des classes thérapeutiques d'antirétroviraux	23
1.6.1.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	24
1.6.1.2. Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse	25
1.6.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	26
1.6.1.4. Inhibiteurs de protéases	27
1.6.1.5. Inhibiteurs d'intégrase	28
1.6.2. Spécialités disponibles	29
1.6.3. Recommandations sur la prise en charge thérapeutique	31

2. Vieillesse des PVVIH et comorbidités associées	34
2.1. Modification de l'espérance de vie des PVVIH et conséquences	34
2.1.1. Augmentation de l'espérance de vie des PVVIH	34
2.1.2. Augmentation de l'âge moyen des PVVIH.....	35
2.1.3. Conséquences du vieillissement des PVVIH	36
2.2. Les comorbidités chez les personnes vivant avec le VIH.....	40
2.2.1. Maladies cardiovasculaires.....	40
2.2.1.1. Épidémiologie.....	40
2.2.1.2. Sous-estimation du risque par les modèles actuels	42
2.2.1.3. Facteurs de risque présentés par les PVVIH	43
2.2.1.3.1. Facteurs de risque cardiovasculaire	43
2.2.1.3.2. Les antirétroviraux	46
2.2.1.3.3. L'infection par le VIH	47
2.2.2. Cancers.....	48
2.2.2.1. Épidémiologie.....	48
2.2.2.1. Facteurs de risque présentés par les PVVIH	50
2.2.2.1.1. L'infection par le VIH	50
2.2.2.1.2. Le tabagisme et la consommation d'alcool	51
2.2.3. Insuffisance rénale.....	52
2.2.3.1. Définitions.....	52
2.2.3.1. Épidémiologie.....	53
2.2.3.1.1. Insuffisance rénale aiguë	53
2.2.3.1.2. Insuffisance rénale chronique	53
2.2.3.1. Facteurs de risque présentés par les PVVIH	54
2.2.3.1.1. Facteurs de risques traditionnels	54
2.2.3.1.2. Les antirétroviraux	54
2.2.3.1.3. Cas particulier du ténofovir disoproxil fumarate	55
2.2.3.1.4. L'infection par le VIH	56
2.2.4. Ostéoporose	57
2.2.4.1. Définitions.....	57
2.2.4.2. Épidémiologie.....	57
2.2.4.3. Facteurs de risques présentés par les PVVIH	59
2.2.4.3.1. Facteurs de risque traditionnels	59
2.2.4.3.2. Les antirétroviraux	59
2.2.4.3.3. L'infection par le VIH	61
2.2.5. Troubles hépatiques	62
2.2.5.1. Épidémiologie.....	62
2.2.5.2. Les facteurs de risque présentés par le VIH	64
2.2.5.2.1. Facteurs de risque traditionnels	64
2.2.5.2.2. Les antirétroviraux	64
2.2.5.2.3. L'infection par le VIH	65

2.2.6.	Complications neurologiques.....	66
2.2.6.1.	Épidémiologie.....	66
2.2.6.2.	Les mécanismes mis en jeux	68
2.2.6.2.1.	Neuroinflammation	68
2.2.6.2.2.	Vieillessement prématuré du cerveau ?	68
3.	Prévention des comorbidités et du vieillissement précoce	70
3.1.	Modification de la prise en charge thérapeutique	70
3.1.1.	Traitement en continu	70
3.1.2.	Une prise en charge plus précoce	71
3.1.2.1.	Étude START	71
3.1.2.2.	Étude RAPID	72
3.1.3.	Adaptation du traitement en fonction des risques.....	73
3.1.3.1.	Personnes à risque cardiovasculaire élevé.....	73
3.1.3.2.	Personnes présentant des risques d'insuffisance rénale	74
3.1.3.3.	Personnes présentant des facteurs de risque osseux	74
3.1.3.4.	Personnes présentant des signes de toxicité hépatique	75
3.2.	Une nouvelle pro-drogue du ténofovir : TAF.....	76
3.3.	Modification du mode de vie.....	79
Conclusion		81
Références		82
Annexes		98

Tables des figures

Figure 1 Structure du VIH	13
Figure 2 Cycle du VIH	14
Figure 3 Évolution de l'infection par le VIH.....	16
Figure 4 Cascade de la prise en charge en France en 2010	22
Figure 5 Évolution du nombre de décès et de patients sous antirétroviraux entre 1996 et 2004	34
Figure 6 Répartition prévisionnelle par âge des patients VIH	36
Figure 7 Comorbidités non-infectieuses chez des patients de plus de 45 ans en fonction de leur sérologie VIH	37
Figure 8 Prévalence des comorbidités non-infectieuses en fonction de la sérologie VIH des patients et de leur âge	38
Figure 9 Nombre prévisionnel de comorbidités chez les sujets infectés par le VIH entre 2010 et 2030	39
Figure 10 Répartition prévisionnelle du nombre de comorbidités par âge chez les sujets infectés et non-infectés par le VIH en 2030	39
Figure 11 Proportion de sujets hospitalisés pour cause de maladie cardiaque ischémique en fonction du délai après initiation par un traitement antirétroviral.....	41
Figure 12 Taux d'évènements cardiovasculaires prédits selon le score de Framingham et selon l'AHA/ACC contre les taux réellement observés	42
Figure 13 Âge moyen du diagnostic de cancers chez les sujets porteurs et non porteurs du VIH	50
Figure 14 Prévalence de fractures dans une cohorte de patients porteurs et non porteurs du VIH, en fonction du sexe et de l'âge	58
Figure 15 Incidence des dysfonctions hépatiques et des décès liés à des dysfonctions hépatiques dans une cohorte de patients porteurs et non porteurs du VIH	63
Figure 16 Le ténofovir et ses différentes prodrogues	76
Figure 17 Comparaison de la pénétration cellulaire du TVF en fonction de la prodrogue	77

Figure 18 Évolution de la DMO chez des patients traités par Genvoya® (résultats à la semaine 48).....	78
--	----

Sources des figures

Figure 1 - http://www.assistancescolaire.com/enseignant/lycee/ressources/base-documentaire-en-svt/schema-structural-du-vih-t_t206i01

Figure 2 - <http://www.pedagogie.ac-nantes.fr/biotechnologies-sante-social/ressources/virus-810057.kjsp?RH=1351104629218>

Figure 3 - http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=sida

Tables des tableaux

Tableau 1 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse recommandés en France	24
Tableau 2 Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse recommandé en France	25
Tableau 3 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse recommandés en France	26
Tableau 4 Inhibiteurs de protéases recommandés en France	27
Tableau 5 Inhibiteurs d'intégrase recommandés en France.....	28
Tableau 6 Spécialités commercialisées dans la prise en charge VIH, par date de commercialisation	29
Tableau 7 Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral	31
Tableau 8 Score CHARTER : classification des antirétroviraux en fonction de leur pénétration dans le LCR	67

Liste des abréviations

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
ANRS	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ASAT	Aspartame aminotransférase
ARN	Acide ribonucléique
AZT	Zidovudine
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CHARTER	<i>CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research</i>
CPE	<i>CNS penetration efficiency</i>
CV	Charge virale
CYP	Cytochrome P450
d4T	Stavudine
D:A:D	<i>Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs</i>
DAV	Démence associée au VIH
ddC	Zalcitabine
ddl	Didanosine
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMO	Densité minérale osseuse
DNA	Déficit neuropsychologique asymptomatique
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i>
EIM	Épaisseur de l'intima média
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HANDs	<i>HIV-associated neurocognitive disorders</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i> ou lipoprotéines de haute densité
HIVAN	<i>HIV-associated nephropathy</i>
HOPS	<i>HIV Outpatient Study</i>
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle

INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRA	Insuffisance rénale chronique
LCR	Liquide céphalorachidien
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> ou lipoprotéines de basse densité
LDUO	<i>Liver Damage of Uncertain Origin</i>
LNH	Lymphome non-hodgkinien
LT	Lymphocyte T
MRC	Maladie rénale chronique
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONU	Organisation des nations unies
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
SIDA	Syndrome d'immunodéficience humaine
SMART	<i>Strategies for Management of Antiretroviral Therapy</i>
SNC	Système nerveux central
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
START	<i>Strategies for Management of Antiretroviral Therapy</i>
TAF	Ténofovir alafénamide
TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
TFV	Ténofovir
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor α</i>
TNL	Trouble neurocognitif léger
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Depuis l'apparition des antirétroviraux hautement actifs ou HAART (*Highly active antiretroviral therapy*) en 1996, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a changé de statut. Alors qu'elle était synonyme de mort certaine au début de l'épidémie dans les années 80, cette infection est maintenant devenue une maladie chronique.

En effet, l'âge moyen des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en France continue d'augmenter chaque année. En 1993, 8,5% des hommes et 6,0% des femmes infectés avaient plus de 50 ans⁽¹⁾. En 2012, ces chiffres étaient de 42,0% et 26,9% respectivement, dont 13,8% d'hommes et 8,2% de femmes avaient plus de 60 ans. Les personnes de plus 50 ans représentaient 13% des découvertes de séropositivité en 2003 contre 20% 2014^(2,3).

On a donc une augmentation des diagnostics de l'infection à VIH chez les personnes de plus de 50 ans. Mais l'augmentation de l'âge moyen est surtout dû au fait que ces personnes vieillissent avec le virus. En effet, la prise en charge de l'infection a continuellement évolué depuis l'apparition du virus il y a plus de 30 ans grâce à l'arrivée de traitements efficaces à la fin des années 90.

On ne parle plus de patients, mais bien de personnes vivant avec le virus. En effet, une fois qu'un traitement a été mis en place et qu'il est efficace, ces personnes ne voient plus leur médecin que quelques fois par an, comme n'importe quelle maladie chronique.

Comme il n'existe pour l'instant aucun traitement curatif, les individus sont porteurs du virus à vie et de ce fait doivent également prendre un traitement toute leur vie durant.

Les antirétroviraux, comme tous les médicaments, ont malheureusement des effets secondaires et leur prise quotidienne a bien sûr un impact sur la santé des PVVIH. Le virus aussi, comme il n'est pas totalement éliminé de l'organisme, est responsable d'un certain nombre de complications.

Ainsi, même si l'infection par le VIH est considérée comme une maladie chronique, certaines études ont mis en évidence un vieillissement précoce chez les PVVIH par rapport à la population générale, en développant plus de comorbidités et plus précocement^(4,5).

1. Physiopathologie du VIH

1.1. Le virus de l'immunodéficience humaine

Le virus de l'immunodéficience humaine est un rétrovirus, de la famille des *Retroviridae*. On retrouve deux sous-types de virus :

- **VIH-1** : il s'agit du virus le plus virulent, il est majoritaire dans le monde et à l'origine de la pandémie. En France, plus de 98% des personnes sont infectées par le VIH-1⁽⁶⁾ ;
- **VIH-2** : il est moins pathogène du fait d'une progression plus lente vers le stade du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et d'une plus faible transmissibilité. Il est présent principalement en Afrique de l'Ouest⁽⁷⁾.

1.1.1. Structure⁽⁸⁾

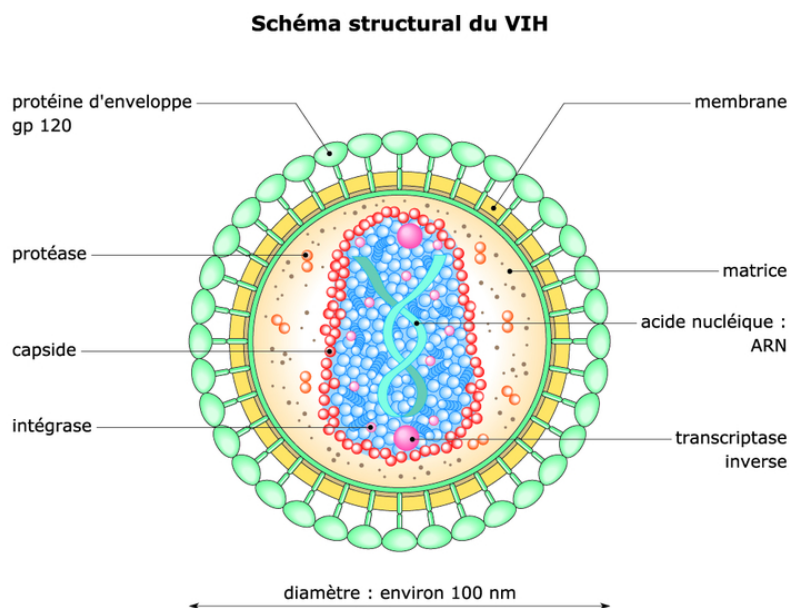


Figure 1 Structure du VIH

Les virions sont des particules sphériques de 90 à 120 nm. La membrane d'origine cellulaire comporte des molécules de glycoprotéines d'enveloppe gp120 et gp41. La matrice est composée de protéines p17. Dans cette matrice se trouve la protéase virale, dont le rôle est de cliver les précurseurs protéiques viraux et libérer ainsi les enzymes virales et les protéines structurales.

Le génome du VIH est contenu dans la capside, constituée de protéines p24. Chaque virion possède deux copies d'ARN simple brin identiques. Dans la capside, on retrouve aussi deux enzymes indispensables au virus :

- La transcriptase inverse : une enzyme qui permet la synthèse d'ADN à partir d'ARN ;
- L'intégrase : elle permet l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule

1.1.2. Cycle⁽⁹⁾

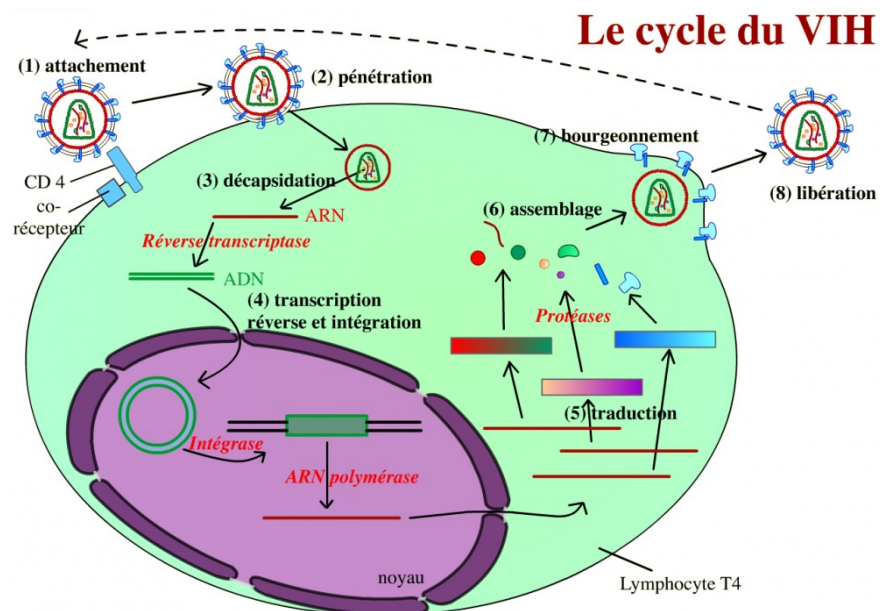


Figure 2 Cycle du VIH

La protéine gp120 du virion a une affinité particulière pour le récepteur CD4 des lymphocytes T CD4 (LT CD4). L'interaction entre cette protéine et le récepteur entraîne une modification de conformation de gp120 : la partie V3 peut alors se fixer à un co-récepteur (CCR5 ou CXCR4), également présent à la surface du lymphocyte. Ceci permet la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire grâce à la protéine gp41.

L'ARN viral est libéré dans le cytoplasme et la rétrotranscription du génome viral peut avoir lieu. La transcriptase inverse synthétise alors un brin d'ADN complémentaire. Un deuxième brin est synthétisé par une activité ADN-polymérase de la transcriptase inverse, un ADN bicaténaire est ainsi obtenu. Cet ADN double brin est intégré au génome cellulaire par l'intégrase. On parle alors de provirus.

Par la suite, l'ADN est transcrit en ARN viral par l'ARN polymérase II cellulaire. Les ARN messagers viraux sont traduits en protéines virales dans le cytoplasme grâce aux enzymes cellulaires.

Les protéines constitutives du virus sont synthétisées sous forme de polyprotéines, qui doivent être clivées par la protéase virale pour être actives.

Les protéines et l'ARN du virus s'assemblent puis les virions bourgeonnent vers le milieu extérieur en emportant un fragment de la membrane du lymphocyte.

Les nouveaux virions ainsi libérés peuvent infecter de nouvelles cellules. Le VIH n'infecte pas seulement les LT CD4, d'autres types de cellules peuvent être la cible du virus comme par exemple les macrophages ou les cellules dendritiques.

1.2. Les modes de transmission du VIH⁽¹⁰⁾

Le virus est présent dans les liquides biologiques des personnes infectées. On le retrouve ainsi dans le sang, les sécrétions sexuelles et le lait maternel. Les portes d'entrées du virus dans l'organisme sont les muqueuses, la peau lésée ou un passage direct dans le sang.

Les trois modes de transmission sont donc :

- Voie sanguine : échange de matériel d'injection entre usagers de drogues par voie intraveineuse, accident d'exposition au sang, transfusion sanguine... ;
- Voie sexuelle : rapports sexuels non protégés par un préservatif avec une personne porteuse du virus ;
- Voie materno-fœtale : pendant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement.

Le mode de transmission le plus fréquent est la voie sexuelle. Les principaux facteurs de risque de transmission par cette voie sont une charge virale (CV) élevée, l'existence de lésions génitales et la multiplicité des partenaires sexuels.

1.3. Les stades cliniques de l'infection à VIH^(11,12)

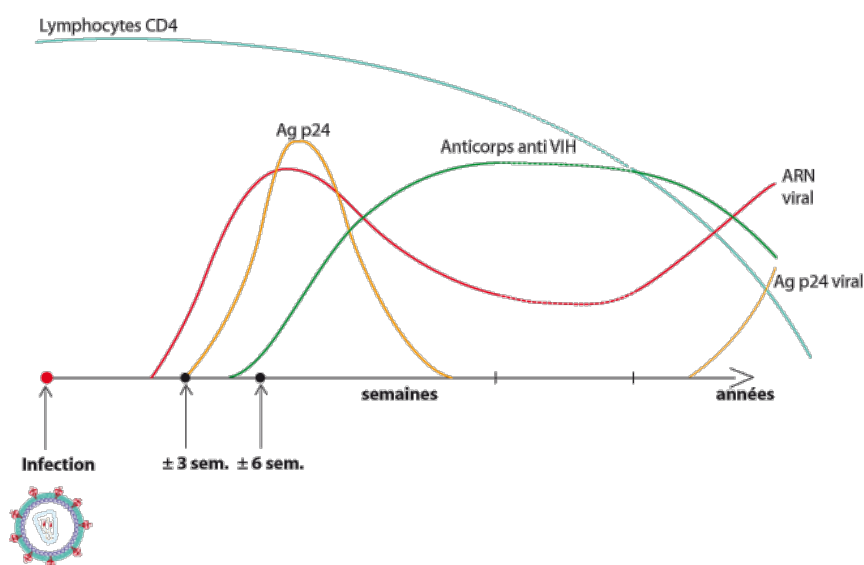


Figure 3 Évolution de l'infection par le VIH

L'infection par le VIH se déroule selon différents stades : une primo-infection, une phase d'infection chronique et enfin le stade du SIDA, la phase ultime de la phase chronique.

1.3.1. Primo-infection

C'est la phase précoce qui suit la contamination. Elle peut être asymptomatique ou symptomatique.

Lors de cette phase le virus se multiplie de façon intensive et on observe également une séroconversion, il y a apparition d'anticorps anti-VIH. Elle a lieu entre la 2^{ème} et la 6^{ème} semaine après l'infection. Certains patients peuvent présenter des symptômes. Les signes cliniques observés sont aspécifiques : fièvre, myalgies, éruption, cutanée, adénopathies... Ces signes, qui peuvent faire penser à ceux de la grippe ou de la mononucléose, disparaissent en quelques semaines.

1.3.2. Phase d'infection chronique

Des provirus persistent dans des LT CD4 mémoires, on observe la production de cellules infectées latentes par division cellulaire.

Cette phase est d'abord asymptomatique, il y a peu ou pas de signes cliniques (adénopathies). C'est la phase de latence, elle peut durer plusieurs années. Le taux de LT CD4 diminue progressivement.

Puis des manifestations cliniques commencent à apparaître, elles restent mineures mais traduisent une atteinte du système immunitaire (manifestations cutanéomuqueuses, syndrome diarrhéique, altération de l'état général...). C'est la phase symptomatique.

1.3.3. Stade SIDA

Il s'agit du stade le plus avancé de l'infection ou syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), qui peut apparaître au bout de 2 à 15 ans selon les cas et en moyenne au bout de 8 ans. Les cellules infectées meurent, on observe une diminution progressive et continue des LT CD4.

Ce stade est défini par la survenue de pathologies traduisant une déficience immunitaire profonde :

- Infections opportunistes : pneumocystose, tuberculose, candidose œsophagienne, infection à cytomégalovirus... ;
- Cancers : sarcome de Kaposi, lymphome non hodgkinien, cancer invasif du col de l'utérus... ;
- Encéphalopathie à VIH ;
- Syndrome cachectique lié au VIH.

Ces maladies peuvent apparaître à partir du seuil de 500 LT CD4 par mm^3 . Le risque est encore plus accru en dessous de $350/\text{mm}^3$ et majeur en dessous de $200/\text{mm}^3$. L'un des objectifs du traitement sera de maintenir un taux de LT CD4 au dessus de $500/\text{mm}^3$ pour éviter l'apparition de ces pathologies.

1.3.4. Définition du SIDA

L'OMS a proposé une classification de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents en 4 stades cliniques en fonction des symptômes observés (Annexe 1)⁽¹³⁾.

Il existe également une classification internationale, définie par les signes cliniques et le taux de LT CD4 (Annexe 2). Cette définition, développée par le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) aux Etats-Unis en 1993, identifie 3 stades (A, B et C), où le stade C correspond à la définition du SIDA⁽¹⁴⁾.

Alors que pour l'OMS le stade SIDA est défini uniquement sur des manifestations cliniques, pour le CDC le critère « taux de LT CD4 inférieur à 200 mm³ » est également un des critères de la définition du stade C.

En France, la définition du SIDA s'appuie uniquement sur des critères cliniques, le nombre de LT CD4 n'est pas pris en compte⁽¹⁵⁾. Ainsi un patient sera considéré au stade SIDA s'il présente une pathologie mentionnée dans la liste correspondant au stade C (infections opportunistes, syndrome cachectique, encéphalopathie à VIH ou néoplasies).

1.4. Diagnostic de l'infection

Le dépistage est réalisé par un test ELISA combiné qui permet la détection simultanée des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24⁽¹⁶⁾. Un test positif doit être confirmé par la réalisation d'un Western Blot ou d'un Immunoblot. Tout résultat positif doit être validé par une nouvelle sérologie sur un second prélèvement.

Depuis 2011, il existe un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) qui peut être réalisé par des personnes non médicales et permet d'avoir un résultat en moins de 30 minutes⁽¹⁷⁾. Un résultat TROD positif nécessite une confirmation par un test de laboratoire.

Des autotests sont également disponibles en pharmacie depuis 2015⁽¹⁸⁾. Le dépistage est réalisé à partir d'une goutte de sang grâce à un autopiqueur. Le prélèvement, la lecture et l'interprétation des résultats sont réalisés par la personne elle-même. Comme pour le TROD, un résultat positif doit être confirmé par un test de laboratoire.

En France en 2013, 39% des diagnostics étaient précoces, c'est-à-dire que les personnes avaient un taux de LT CD4 supérieur ou égal à 500/mm³ et 25% étaient tardifs, le taux de LT CD4 était inférieur à 200/mm³ ou les personnes étaient au stade SIDA⁽²⁾.

1.5. Épidémiologie

1.5.1. Dans le monde

Quelques chiffres clés de l'infection par le VIH dans le monde⁽¹⁹⁾ :

- En 2014, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde ;
- Moins de la moitié de ces personnes avaient accès à un traitement en 2015 (15,8 millions) ;
- En 2014, environ 2 millions de personnes ont été infectées par le VIH ;
- 1,2 million de personnes sont décédées de maladies liées au SIDA en 2014.

1.5.2. En France

Quelques chiffres clés de l'infection par le VIH en France :

- Le nombre de PVVIH est estimé à 150 000 en 2010⁽²⁰⁾ ;
- En 2012, on estime que 6900 personnes ont été contaminées par le VIH⁽³⁾ ;
- 1200 ont développé une pathologie classant SIDA en 2013⁽²⁾ ;
- Le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2014 est estimé à 6600⁽³⁾.

1.5.3. Objectif 90-90-90

L'objectif d'ONUSIDA (programme de l'ONU destiné à lutter contre la pandémie du VIH) est de parvenir à ce que, d'ici 2020⁽²¹⁾ :

- 90% des PVVIH soient diagnostiquées ;
- 90% de ces personnes dépistées soient traitées durablement ;

- 90% de ces personnes traitées aient une CV indétectable.

Cet objectif, appelé 90-90-90, permettrait que 73% des PVVIH aient une CV indétectable et ainsi pourrait mener à l'éradication l'épidémie du VIH d'ici 2030⁽²¹⁾.

En France, en 2010 on estime que seulement 52% des PVVIH sont prises en charge efficacement avec une CV indétectable⁽²⁰⁾. Aux Etats-Unis, ce chiffre était seulement de 30% en 2014⁽²²⁾.

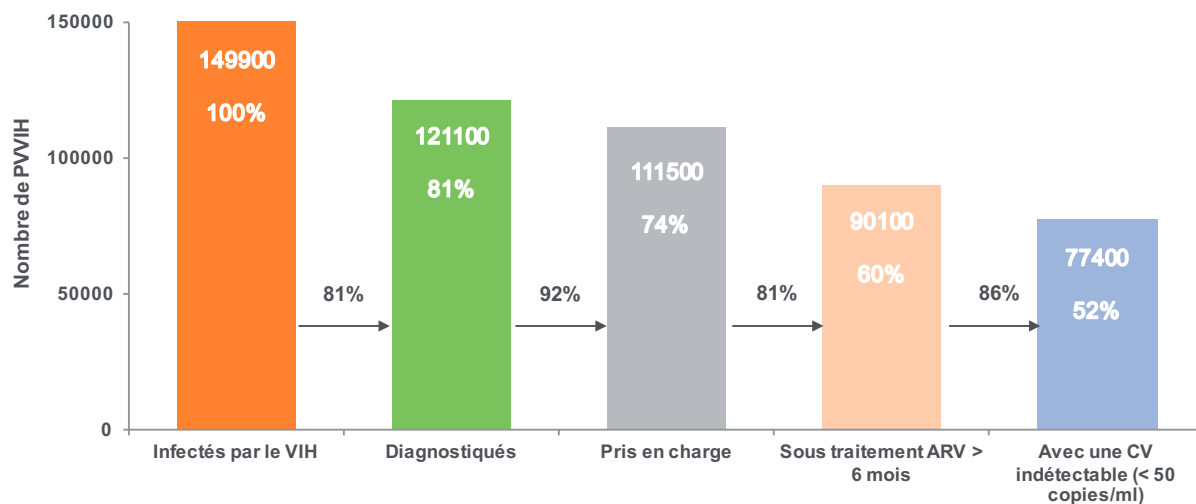


Figure 4 Cascade de la prise en charge en France en 2010, adapté de Morlat et al.⁽²⁰⁾

1.6. Prise en charge thérapeutique actuelle

L'objectif premier du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le stade SIDA et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de LT CD4 dans les limites de la normale, c'est-à-dire supérieur à 500/mm³. De plus, le traitement réduit la charge virale (quantité d'ARN plasmatique) en bloquant la réplication virale. La CV est dite indétectable lorsque le nombre de copies est inférieur 50/ml.

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif. Les traitements disponibles sont donc administrés à vie.

En 2013, un groupe d'experts a publié des recommandations pour la prise en charge des PVVIH en France⁽²⁰⁾. Ce rapport a été actualisé en 2014 et en 2015 afin d'y inclure de nouvelles molécules et de nouvelles données cliniques^(23,24).

1.6.1. Présentation des classes thérapeutiques d'antirétroviraux

Il existe actuellement 5 classes thérapeutiques d'antirétroviraux :

- Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTtI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteur d'intégrase (INI)
- Inhibiteurs de protéases (IP)

Dans cette partie, seules sont présentées les molécules actuellement recommandées en France. Beaucoup de molécules, largement utilisées dans le passé, ne sont plus recommandées en raison de leurs nombreux effets secondaires et du développement de nouveaux composés présentant des profils bénéfice/risque plus favorables.

1.6.1.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Il s'agit de la première classe d'antirétroviraux développée : le premier antirétroviral, la zidovudine (AZT) a été mise sur le marché en 1987. Ils sont actifs sur VIH-1 et -2.

Ils nécessitent d'être phosphorylés pour être actifs. Ainsi, après phosphorylation dans le milieu cellulaire, ils deviennent des analogues nucléotidiques et entrent alors en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse⁽²⁵⁾. Comme ils ne contiennent pas de groupement hydroxyle en 3', la synthèse d'ADN viral est ainsi bloquée et la multiplication virale aussi.

Les INTI de première génération (AZT, stavudine (d4T), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC)) possèdent une grande toxicité mitochondriale, qui favorisent l'apparition de lipodystrophies, et ne sont maintenant plus recommandés⁽²⁶⁾.

Tableau 1 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse recommandés en France

DCI	Caractéristiques principales
Abacavir	L'abacavir est contre-indiqué chez les personnes porteuses de l'allèle HLA-B*5701 en raison d'un risque élevé de réaction d'hypersensibilité (fièvre, rash, dyspnée...)⁽²⁷⁾. De ce fait, un dépistage doit être effectué avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir. L'abacavir a été mis en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, néanmoins les résultats de plusieurs études sont contradictoires quant au lien existant entre les infarctus du myocarde et l'utilisation de produits contenant de l'abacavir⁽²⁸⁾. Il est toujours recommandé en première ligne (en l'absence de contre-indication).

Lamivudine	Ses effets indésirables sont en général bien tolérés, les plus fréquents comprennent : céphalées, nausées, vomissements, toux, fatigue...⁽²⁹⁾. L'association abacavir/lamivudine est une association fixe d'INTI recommandée en raison de son efficacité, de sa tolérance et de sa simplicité d'emploi (seulement un comprimé par jour)⁽²³⁾.
Emtricitabine	Ses effets indésirables les plus fréquents sont diarrhées, céphalées, élévation de la créatine kinase et nausées⁽³⁰⁾. L'association ténofovir DF/emtricitabine est également une association préférentiellement recommandée en première ligne⁽²³⁾.

1.6.1.2. Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

Le seul représentant de cette classe est le ténofovir disoproxil fumarate (TDF). Son mécanisme d'action est identique à celui des INTI, la différence est que la molécule est déjà phosphorylée⁽²⁵⁾. Il s'agit donc d'un inhibiteur nucléotidique.

Tableau 2 Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse recommandé en France

DCI	Caractéristiques principales
Ténofovir DF	De cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et tubulopathie rénale proximale ont été rapportés chez des patients recevant du TDF⁽³¹⁾. De ce fait, il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant cette molécule et la posologie doit être adaptée en fonction de clairance de la créatinine. Le TDF devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels chez les patients présentant une insuffisance rénale⁽³¹⁾.

1.6.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse, ils agissent par liaison directe au site catalytique de l'enzyme. Ils ne sont actifs que sur le VIH de type 1⁽³²⁾. Dans cette classe, deux médicaments sont actuellement recommandés en première ligne. Ils sont utilisés en association avec des INTI.

Tableau 3 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse recommandés en France

DCI	Caractéristiques principales
Éfavirenz	Ses effets indésirables les plus notoires sont les éruptions cutanées (sévères dans 1% des cas, l'incidence du syndrome de Stevens-Johnson est d'environ 0,1%) et les symptômes affectant le système nerveux (sensations vertigineuses, insomnie, somnolence...). Des troubles psychiatriques ont également été rapportés chez des patients traités par l'éfavirenz : dépression sévère, idée suicidaire, tentative de suicide, etc. ⁽³³⁾
Rilpivirine	Son efficacité est comparable à celle de l'éfavirenz (chez les sujets avec une CV inférieure 5 log copies/ml), mais il semblerait que son profil de sécurité et de tolérance soit plus favorable ^(34,35) . Ainsi, l'éfavirenz n'est plus utilisé en première ligne aujourd'hui. C'est la rilpivirine qui doit être utilisée chez les patients ayant une CV inférieure à 5 log copies/ml ⁽²³⁾ .

Il existe également deux autres INNTI ; étravirine et névirapine. Ces deux molécules ne sont plus recommandées en première ligne mais l'étravirine est notamment utilisée en cas de résistance à l'éfavirenz⁽²⁰⁾. La névirapine n'est plus recommandée en raison des contraintes de prescription et de surveillance clinique et biologique pendant les 16 premières semaines de traitement⁽²³⁾.

1.6.1.4. Inhibiteurs de protéases

Ce sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles des protéases virales⁽³⁶⁾. Les polyprotéines ne sont ainsi pas clivées et seules des virions non infectieux sont libérés. Ils sont eux aussi utilisés en associations avec des INTI.

Les IP de première génération (indinavir, fosamprénavir, nelfinavir...) sont responsables de dyslipidémies, de lipodystrophies (redistribution de tissu adipeux) et d'une insulino-résistance⁽³⁷⁾. Les IP de dernière génération permettent de limiter ces troubles métaboliques.

Tableau 4 Inhibiteurs de protéases recommandés en France

DCI	Caractéristiques principales
Atazanavir	Les effets indésirables fréquents de l'atazanavir sont : nausées, diarrhées, éruptions cutanées et hyperbilirubinémie (ictère) ⁽³⁸⁾ . Des effets indésirables plus graves ont été rapportés tels que des lithiases rénales, des dégradations de la fonction rénale et des troubles du rythme cardiaque.
Darunavir	Ses effets indésirables les plus fréquents sont nausées, diarrhées, éruptions cutanées et douleurs abdominales ⁽³⁹⁾ . La tolérance clinique, notamment digestive et la tolérance lipidique sont meilleures que celles du lopinavir ⁽²³⁾ .
Ritonavir	Le ritonavir est également un inhibiteur de protéases. Même si aujourd'hui il n'est plus utilisé en tant qu'antirétroviral, il est prescrit à faible dose (100 mg à 200 mg par jour) afin de « booster » les autres IP (l'abréviation de l'association est alors IP/r). En effet, le ritonavir est un puissant inhibiteur enzymatique du CYP3A4. Il augmente de façon importante les concentrations plasmatiques des IP auxquels il est associé et permet ainsi de réduire le nombre de prises dans la journée.

Il existe également le lopinavir qui est un IP encore utilisé en France, même s'il n'est plus recommandé en première ligne : l'atazanavir/r et le darunavir/r sont des IP/r mieux tolérés et aussi efficaces que le lopinavir/r, de plus il nécessite la prise de 4 comprimés par jour⁽²³⁾. C'est également une molécule très dyslipidémisante et avec fort risque cardiovasculaire.

1.6.1.5. Inhibiteurs d'intégrase

Ils ciblent l'intégrase, une enzyme virale qui permet l'intégration de l'ADN viral au génome de la cellule infectée⁽⁴⁰⁾. L'ADN viral n'est pas intégré à l'ADN cellulaire, il n'y a donc pas la formation du pro-virus.

Tableau 5 Inhibiteurs d'intégrase recommandés en France

DCI	Caractéristiques principales
Raltégravir	Le raltégravir est généralement bien toléré mais des effets indésirables graves ont été rapportés chez certains patients : éruptions cutanées sévères, syndrome d'hypersensibilité, rhabdomyolyse et dépression⁽⁴¹⁾. Cette association nécessite 2 prises quotidiennes, contrairement aux deux autres IN⁽²³⁾.
Elvitégravir	Disponible uniquement en association avec 3 autres molécules dans un même comprimé. La tolérance de cette association est bonne, les effets indésirables les plus fréquents sont diarrhées, nausées et céphalées⁽⁴²⁾. L'elvitégravir doit être boosté par le cobicistat qui, comme le ritonavir, est un puissant inhibiteur irréversible du CYP3A4 mais qui n'a pas d'action antirétrovirale en soi. Un traitement comprenant de l'elvitégravir nécessite néanmoins une surveillance rénale (car uniquement disponible en association avec TDF) et le cobicistat possède un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses⁽²³⁾.

Dolutégravir	Globalement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont nausées, diarrhées et céphalées. Des troubles neuro-psychiques ont également été rapportés⁽⁴³⁾. Une augmentation faible, mais persistante du taux de créatinine a été observée chez les personnes recevant du dolutégravir⁽²³⁾.
---------------------	--

1.6.2. Spécialités disponibles

Il existe actuellement une vingtaine de spécialités recommandées dans le traitement du VIH en France, dont certaines sont disponibles sous formes de combinaisons associant 2 ou 3 molécules.

Depuis quelques années, certains laboratoires développent des trithérapies en un seul comprimé ce qui a permis de simplifier le quotidien des patients mais aussi d'améliorer l'observance.

Ainsi, en 2007, Atripla[®] est devenu le premier traitement en 1 comprimé par jour en associant 2 IN(t)TI (TDF et emtricitabine) et un INNTI (éfavirenz).

Tableau 6 Spécialités commercialisées dans la prise en charge VIH, par date de commercialisation

Spécialités	DCI	Année de d'obtention de l'AMM*
Norvir[®]	Ritonavir	1996
Epivir[®]	Abacavir	1996
Viramune[®]	Névirapine	1998
Sustiva[®]	Éfavirenz	1999
Ziagen[®]	Abacavir	1999
Kaletra[®]	Association fixe de lopinavir et de ritonavir	2001

Viread[®]	Ténofovir disoproxil fumarate	2002
Emtriva[®]	Emtricitabine	2003
Reyataz[®]	Atazanavir	2004
Kivexa[®]	Association fixe d'abacavir et de lamivudine	2004
Truvada[®]	Association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil fumarate	2005
Prezista[®]	Darunavir	2007
Atripla[®]	Association fixe d'emtricitabine, de ténofovir disoproxil fumarate et d'éfavirenz	2007
Isentress[®]	Raltégravir	2007
Intelence[®]	Étravirine	2008
Edurant[®]	Rilpivirine	2011
Eviplera[®]	Association fixe d'emtricitabine, de ténofovir disoproxil fumarate et de rilpivirine	2011
Stribild[®]	Association fixe d'emtricitabine, de ténofovir disoproxil fumarate, d'elvitégravir et de cobicistat	2013
Tivicay[®]	Dolutégravir	2014
Triumeq[®]	Association fixe d'abacavir, de lamivudine et de dolutégravir	2014

**AMM : autorisation de mise sur le marché*

1.6.3. Recommandations sur la prise en charge thérapeutique

En France, une trithérapie de première ligne comprend deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse et un 3^{ème} agent. Le choix du traitement est à considérer selon le patient et dépend de différents paramètres (facilité de prise, interactions médicamenteuses, comorbidités, résultat du test d'hypersensibilité à l'abacavir, etc.).

Tableau 7 Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral, adapté de P. Morlat et al.⁽²⁴⁾

2 INTI	INNTI	Grade	Commentaires
Ténofovir DF Emtricitabine	Rilpivirine	AI	Association disponible en un comprimé/j Uniquement si CV < 5 log copies/ml Précaution si CD4 < 200/mm ³ <u>Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.</u> <u>Surveillance rénale.</u> Prise au cours d'un repas Association à un IPP contre-indiquée
Ténofovir DF Emtricitabine	Efavirenz	BI	Association disponible en un comprimé/j Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir <u>Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique</u> <u>Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.</u> <u>Surveillance rénale.</u>

Abacavir Lamivudine	Efavirenz	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/ml <u>Uniquement si HLA-B*5701 négatif</u> Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir <u>Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique</u>
2 INTI	IP/r	Grade	Commentaires
Ténofovir DF Emtricitabine	Darunavir/r	AI	<u>Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.</u> <u>Surveillance rénale.</u> Interactions médicamenteuses avec le ritonavir
Abacavir Lamivudine	Atazanavir/r	BI	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP* Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
Ténofovir DF Emtricitabine	Atazanavir/r	BI	<u>Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.</u> <u>Surveillance rénale rapprochée</u> Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP* Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
2 INTI	INI	Grade	Commentaires
Ténofovir DF Emtricitabine	Dolutégravir	BI	<u>Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.</u> <u>Surveillance rénale.</u> Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
Abacavir Lamivudine	Dolutégravir	BI	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir

Ténofovir DF Emtricitabine	Elvitégravir/ Cobicistat	BI	Association disponible en un comprimé/j <u>Ne pas initier le traitement si clairance de la créatinine < 70 ml/min.</u> <u>Précaution si clairance de la créatinine < 90 ml/min.</u> <u>Surveillance rénale.</u> Interactions médicamenteuses avec cobicistat
Ténofovir DF Emtricitabine	Raltégravir	BI	<u>Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.</u> <u>Surveillance rénale.</u> Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir Nécessité de 2 prises quotidiennes

**IPP : inhibiteurs de la pompe à protons*

2. Vieillessement des PVVIH et comorbidités associées

2.1. Modification de l'espérance de vie des PVVIH et conséquences

2.1.1. Augmentation de l'espérance de vie des PVVIH

Le taux de mortalité des personnes vivant avec le VIH a beaucoup diminué depuis l'apparition des traitements antirétroviraux hautement actifs ou HAART (*Highly active antiretroviral therapy*) en 1996⁽⁴⁴⁾.

Aux États-Unis, le taux de mortalité est passé de 7,0% en 1996 à 1,3% en 2004 (cohorte HOPS)⁽⁴⁵⁾. Durant cette même période, le taux de patients sous traitement antirétroviral a quasiment doublé, passant de 43% à 82%.

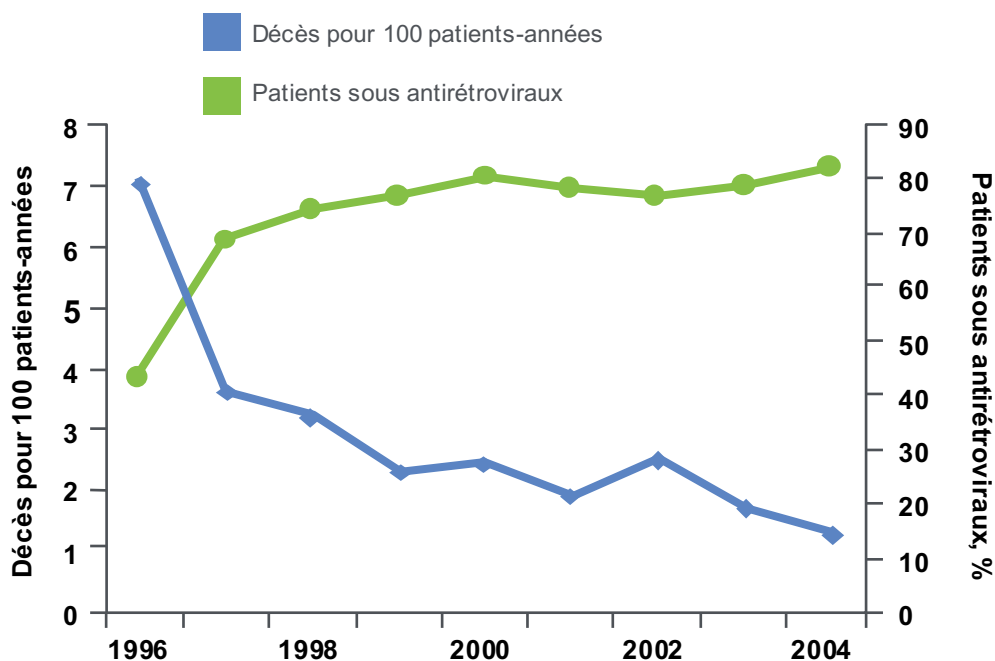


Figure 5 Évolution du nombre de décès et de patients sous antirétroviraux entre 1996 et 2004, adapté de Palella et al.⁽⁴⁵⁾ par C. Cohen

L'espérance de vie d'une personne de 20 ans diagnostiquée en 1995 de l'infection par le VIH était de 8 ans, elle est aujourd'hui de 75 ans dans les pays industrialisés, contre 80 ans pour une personne non infectée⁽⁴⁶⁾.

Ainsi, de nos jours, le taux de mortalité chez les PVVIH se rapproche de celui de la population générale pour les patients dont l'infection est contrôlée (taux de LT CD4 supérieur à 500/mm³ et une CV indétectable), mais il reste encore significativement supérieur dans les autres cas^(47,48).

Ceci a été démontré dans une étude incluant plus de 3200 sujets, où le taux de mortalité des patients dont le nombre de LT CD4 est contrôlé était comparable à celui de la population générale⁽⁴⁹⁾. À l'inverse, les patients avec taux de LT CD4 compris entre 350 et 499/mm³ avaient un taux de mortalité plus élevé.

Les résultats d'une autre étude ont permis de conclure que la mortalité des PVVIH devient comparable à celle de la population générale après 6 ans de traitement antirétroviral si le taux de LT CD4 est supérieur à 500/mm³, pour des personnes de même âge et de même sexe⁽⁵⁰⁾.

On voit donc que le développement des traitements antirétroviraux, qui bloquent la réplication virale et augmentent le taux LT CD4, a permis d'accroître l'espérance de vie des patients séropositifs au VIH de façon très significative.

2.1.2. Augmentation de l'âge moyen des PVVIH

Le taux de mortalité des patients diminue, par conséquent on observe un vieillissement de la population infectée par le VIH. En effet, l'espérance de vie des PVVIH après 50 ans est passé de 11,8 ans entre 1996 et 1999 à 22,8 ans entre 2006 et 2014, soit plus de 10 années de vie gagnées⁽⁴⁸⁾.

Un modèle a été créé pour les Pays-Bas afin de quantifier ces changements et leurs implications, à partir d'une base de données de 10 278 patients entre 1996 et 2010⁽⁵¹⁾.

Ce modèle prédit que l'âge médian des personnes traitées pour le VIH passera de 43,9 ans en 2010 à 56,6 ans en 2030 (Figure 6). La proportion des individus de plus de 50 ans passera de 28% à 73% en 2030, celle des plus de 60 ans augmentera de 8% à 39% et enfin les plus de 70 ans passeront de 1% à 12%.

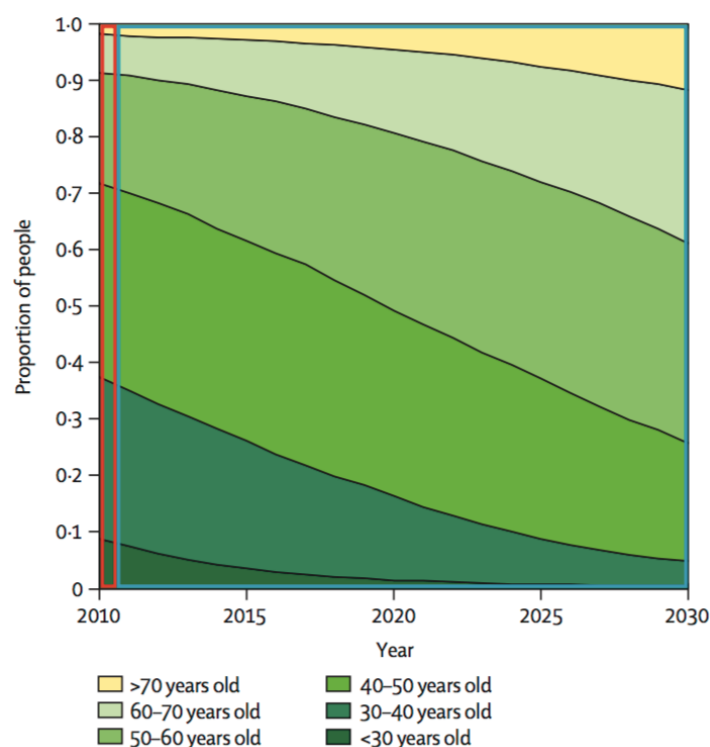


Figure 6 Répartition prévisionnelle par âge des patients VIH, Smit et al.⁽⁵¹⁾

Le rectangle rouge correspond à la répartition par âge des patients sous antirétroviraux dans des cliniques aux Pays-Bas en 2010. Le rectangle bleu correspond aux résultats obtenus par le modèle.

2.1.3. Conséquences du vieillissement des PVVIH

Certaines personnes vivent maintenant plusieurs dizaines d'années avec le VIH, ce qui était impensable dans les années 80. En effet, la médiane de l'âge au moment du décès a augmenté de neuf ans en dix ans en France (14,5 ans en 2010 contre 8 en 2000)⁽⁵²⁾. Même si l'augmentation de cette espérance de vie est une très grande

avancée dans la prise en charge de cette maladie, les PVVIH ne semblent pas vieillir comme le reste de la population.

En effet, même si leur taux de LT CD4 est supérieur à 500/mm³ et leur CV indétectable, les PVVIH présentent plus de comorbidités que les sujets non infectés^(4,5).

Une étude a comparé la prévalence des comorbidités non-infectieuses chez des sujets de plus de 45 ans, en fonction de leur statut VIH⁽⁵³⁾. L'hypertension artérielle (HTA), l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les accidents cardiovasculaires sont par exemple des comorbidités dont la prévalence est statistiquement plus élevée chez les PVVIH (Figure 7).

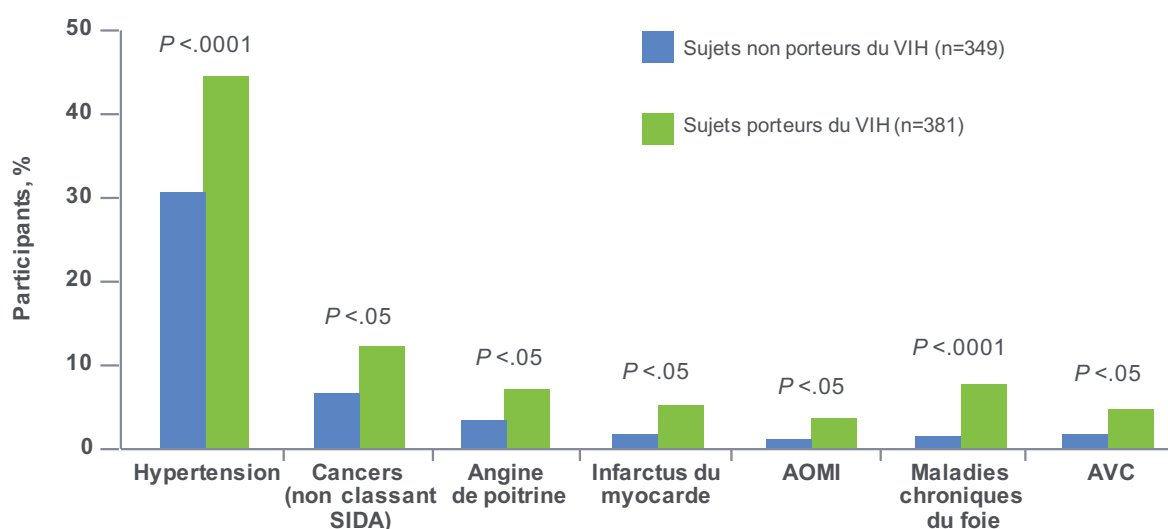


Figure 7 Comorbidités non-infectieuses chez des patients de plus de 45 ans en fonction de leur sérologie VIH, adapté de Schouten⁽⁵³⁾ par C. Cohen.

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : Accident vasculaire cérébral.

D'autres études ont également montré que non seulement les sujets infectés par le VIH présentent plus de comorbidités, mais surtout ils les développent plus tôt que la population générale^(5,54). Ainsi, les PVVIH ayant entre 51 et 60 ans ont autant de

risques de développer un diabète qu'une personne non infectée âgée de plus de 60 ans (Figure 8).

Les PVVIH ont aussi plus de risques de développer plusieurs comorbidités. En effet, la prévalence des poly-pathologies (au moins 2 comorbidités) est plus élevée dans cette population par rapport aux personnes non infectées par le VIH (46,9% contre 18,7%, $p < 0,001$)⁽⁵⁴⁾.

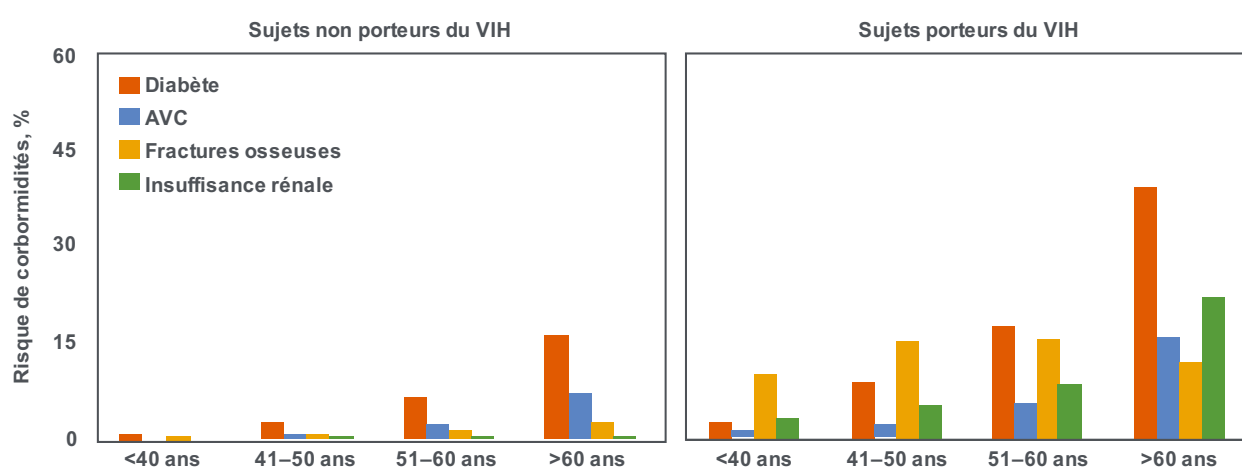


Figure 8 Prévalence des comorbidités non-infectieuses en fonction de la sérologie VIH des patients et de leur âge, adapté de Guaraldi et al.⁽⁵⁴⁾ par C. Cohen

En utilisant le même modèle que précédemment aux Pays-Bas, il a été montré que le pourcentage de PVVIH présentant au moins une comorbidité augmentera de 29% (chiffre de 2010) à 84% en 2030⁽⁵¹⁾. Celui des personnes avec plus de 3 comorbidités ou plus augmentera de 0,3% à 28% (Figure 9).

En 2030, 53% des PVVIH de plus de 65 ans présenteront 3 comorbidités ou plus, ce chiffre ne sera seulement que de 38% chez des sujets non infectés (Figure 10).

Il semble donc que de nouvelles complications, autres que celles liées au SIDA, se développent et que l'infection par VIH, bien que maintenant efficacement traitée par les HAART, soit à l'origine de nombreuses autres pathologies chez les PVVIH.

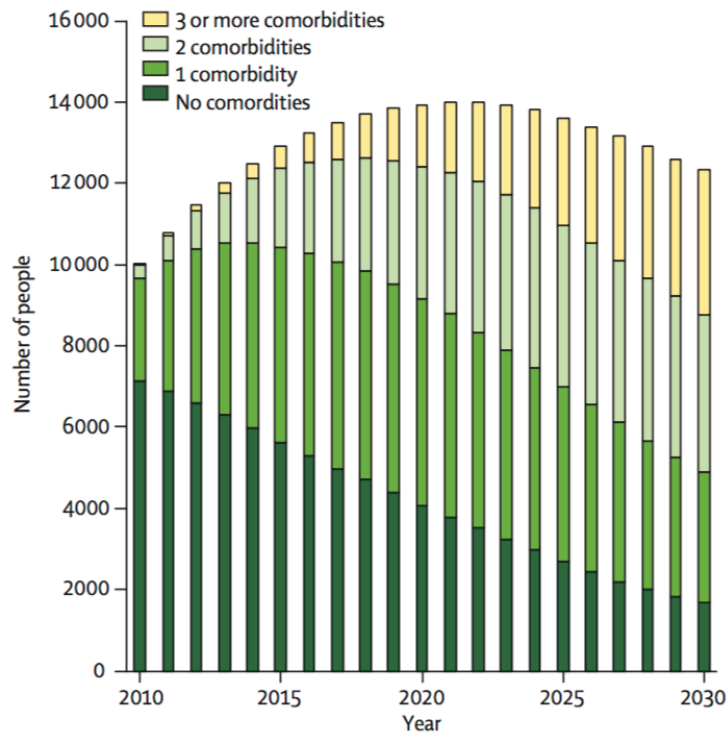


Figure 9 Nombre prévisionnel de comorbidités chez les sujets infectés par le VIH entre 2010 et 2030, Smit et al.⁽⁵¹⁾

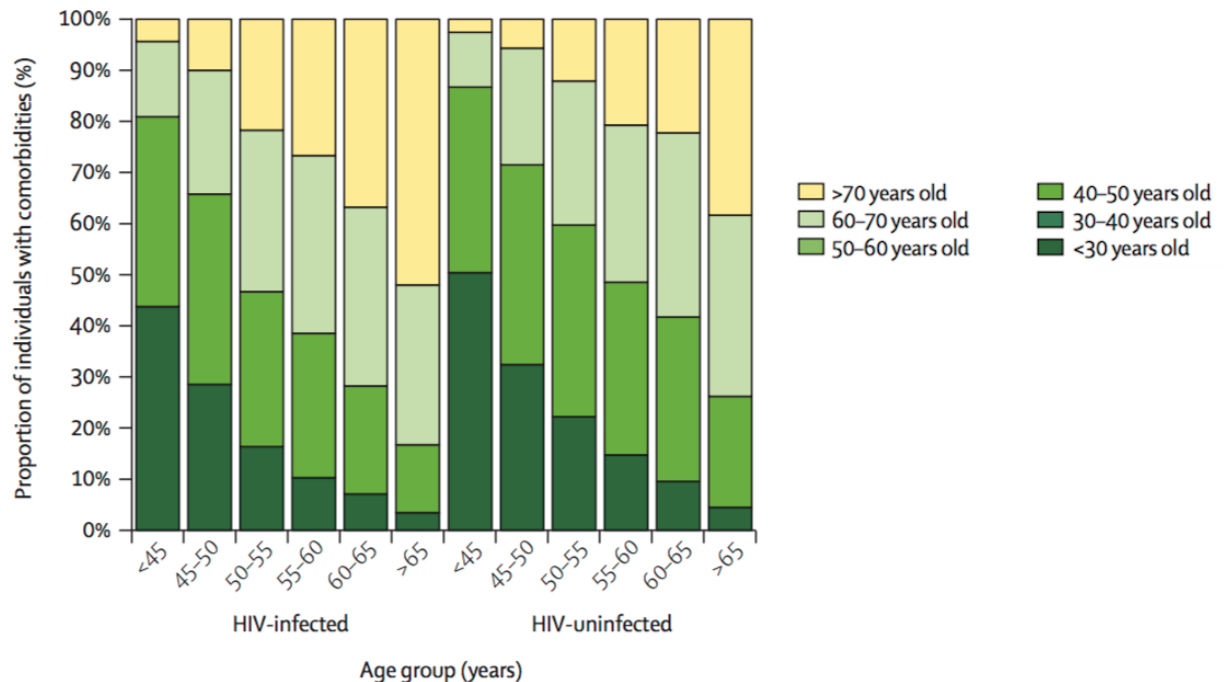


Figure 10 Répartition prévisionnelle du nombre de comorbidités par âge chez les sujets infectés et non-infectés par le VIH en 2030, Smit et al.⁽⁵¹⁾

2.2. Les comorbidités chez les personnes vivant avec le VIH

2.2.1. Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires constituent la quatrième cause de décès chez les PVVIH. Les décès cardiovasculaires représentaient 10% décès en 2010 (contre 7% en 2000 et 8% en 2005)^(52,55). Les principales causes de décès étaient les cardiopathies ischémiques (40%), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (26%) et les insuffisances cardiaques (11%).

2.2.1.1. Épidémiologie

Le risque de maladies cardiovasculaires est plus élevé chez les PVVIH que dans la population générale, en particulier le risque d'infarctus du myocarde (IM).

En effet, une méta-analyse de 20 études a montré que le risque relatif de développer un IM est de 1,61 (IC 95% : 1,43-1,81) chez les sujets infectés non traités par rapport aux sujets non-infectés⁽⁵⁶⁾.

Dans une étude de cohorte recueillant des données sur une durée moyenne de 5,9 ans sur plus de 82 000 participants, les sujets infectés par le VIH présentaient également un risque plus important de présenter un IM par rapport à un groupe de sujets non infectés (HR: 1,48 ; IC 95% : 1,27-1,72)⁽⁵⁷⁾.

Ce risque était plus élevé chez des sujets avec une CV de plus de 500 copies/ml et également chez les sujets avec un taux de LT CD4 de moins de 200/mm³.

Même si une CV indétectable était obtenue au cours de l'étude chez certains participants, le risque restait supérieur pour ces sujets par rapport aux personnes non infectées⁽⁵⁷⁾.

Un autre article portant sur cette même cohorte a catégorisé les sujets en fonction de la présence ou non d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, tabac, taux de cholestérol total, tension artérielle, prise de statines et d'antihypertenseurs). Les PVVIH sans facteurs de risque avaient toujours 2 fois plus de risques de présenter un infarctus du myocarde comparé aux sujets non infectés⁽⁵⁸⁾.

Une étude s'est intéressée à la prévalence de l'infarctus du myocarde chez les PVVIH. Elle était de 11,13 pour 1000 personnes-années dans cette population contre 6,98 pour les sujets non porteurs du virus avec un risque relatif de 1,53 (IC 95% : 1,32-1.75, $p < 0,0001$)⁽⁵⁹⁾.

Selon une étude danoise de 2007, le risque d'hospitalisation pour une maladie cardiaque ischémique est plus élevé chez les PVVIH sous antirétroviraux que dans la population générale, notamment dans les 90 premiers jours suivant la première prise d'HAART (RR : 7,44 ; IC 95% : 3,35-16,5 sur les 90 premiers jours et RR : 2,12 ; IC 95% : 1,62-2,76 sur toute la période de suivie) (Figure 11)⁽⁶⁰⁾.

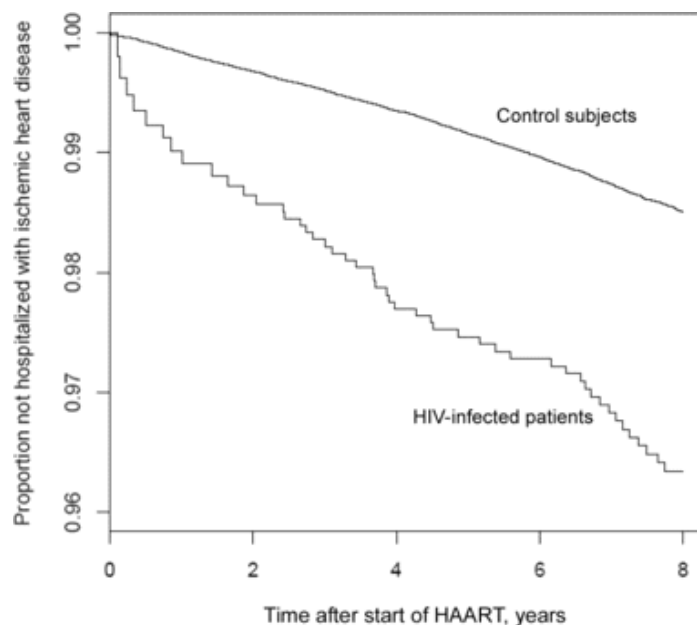


Figure 11 Proportion de sujets hospitalisés pour cause de maladie cardiaque ischémique en fonction du délai après initiation par un traitement antirétroviral, Obel et al.⁽⁶⁰⁾

2.2.1.2. Sous-estimation du risque par les modèles actuels

Le score de Framingham est un modèle très largement utilisé pour évaluer le risque cardiovasculaire. Il prend en compte l'âge, le sexe, le taux de cholestérol total, le taux de HDL, la pression artérielle systolique, le tabagisme et la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

En 2013, l'*American College of Cardiology* (ACC) et l'*American Heart Association* (AHA) ont également développé une autre méthode pour calculer le risque cardiovasculaire, qui reprend les mêmes critères mais le score est calculé selon un algorithme différent.

Cet outil a été critiqué du fait qu'il surestime le risque cardiovasculaire chez certains sujets⁽⁶¹⁾. Pourtant, ces deux algorithmes semblent sous-estimer le risque chez les patients infectés par le VIH, notamment chez les sujets avec un risque cardiovasculaire élevé (Figure 12)⁽⁶²⁾.

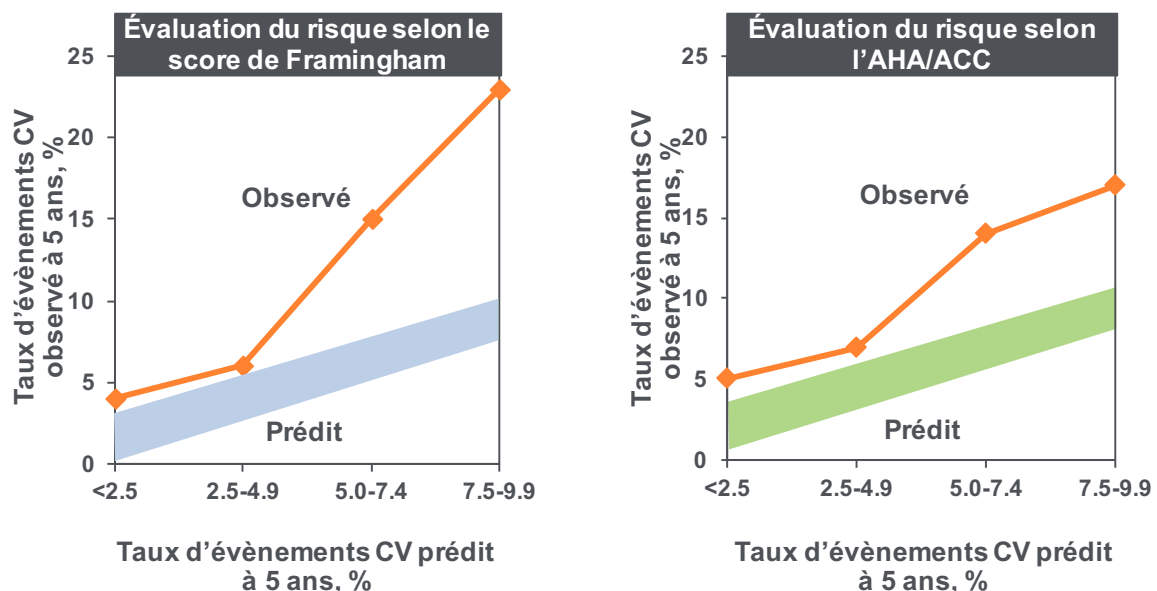


Figure 12 Taux d'événements cardiovasculaires prédits selon le score de Framingham et selon l'AHA/ACC contre les taux réellement observés, adapté de Regan et al.⁽⁶²⁾ par C. Cohen

Il existe un modèle de prédiction spécifique au PVVIH qui a été créé à partir des données issues de l'étude D:A:D (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*)⁽⁶³⁾. Ce modèle inclut les facteurs de risque traditionnels ainsi que des facteurs spécifiques au PVVIH : le taux de LT CD4 et l'exposition aux antirétroviraux. Ce modèle a été mis à jour dans un article publié en 2016 afin de le rendre encore plus précis⁽⁶⁴⁾.

2.2.1.3. Facteurs de risque présentés par les PVVIH

2.2.1.3.1. Facteurs de risque cardiovasculaire

Plusieurs études ont montré que la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire est plus élevée chez les PVVIH^(65,66). Une analyse d'une base de données sur 2 grands hôpitaux américains entre 1996 et 2004, comparant des sujets infectés et non infectés, indique qu'une plus grande prévalence est retrouvée pour le tabac (38 contre 18%), l'hypertension (21 contre 16%), le diabète (12 contre 7%), et les dyslipidémies (23 contre 18%)⁽⁵⁹⁾.

Tabagisme

Aux Etats-Unis, entre 40 et 70% des PVVIH sont des fumeurs alors que ce taux est seulement de 21% dans la population générale⁽⁶⁷⁾. En France, selon les données issues de la cohorte Aquitaine ANRS, 51% des PVVIH sont des fumeurs alors que 32% de la population française fume^(68,69).

Anomalies lipidiques

Il peut s'agir d'hypertriglycéridémie ou d'hypercholestérolémie, liée à une élévation du LDL-cholestérol associée ou non à une diminution du HDL-cholestérol⁽⁷⁰⁾.

L'étude D:A:D est une étude prospective de 11 cohortes, incluant plus de 23 000 sujets infectés par le VIH dans 21 pays en Europe, aux États-Unis et en Australie⁽⁷¹⁾.

Des données issues de cette étude en 2003 montrent que la prévalence de l'hypercholestérolémie (cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L) est de :

- 27% chez les sujets recevant un traitement comprenant un IP ;
- 23% chez ceux recevant une thérapie avec un INNTI ;
- 10% chez les patients recevant uniquement un INTI ;
- 44% des sujets recevant un IP et un INNTI présentaient une hypercholestérolémie⁽⁷¹⁾.

Les résultats pour l'hypertriglycéridémie (triglycérides ≥ 2.3 mmol/l) étaient 40%, 32%, 23% et 54%, respectivement.

Des données plus récentes montrent une hypercholestérolémie chez 16,7% de l'ensemble des participants et 24,3% chez ceux suivis depuis plus de 10 ans (cohorte HOPS)⁽⁷²⁾.

Une étude française sur des sujets âgés de plus de 60 ans infectés par le VIH a mis en évidence une hypercholestérolémie chez 43% d'entre eux⁽⁷³⁾.

Des anomalies lipidiques ont été observées chez les sujets porteurs du VIH qui n'étaient pas traités par des antirétroviraux, donc le virus lui-même serait une des causes des troubles lipidiques⁽⁷¹⁾.

Le virus modulerait la production des protéines ayant un rôle dans le métabolisme des lipides⁽⁷⁴⁾.

L'état inflammatoire provoqué par l'infection pourrait engendrer une modification du profil cytokinique. L'augmentation de certaines cytokines, comme $\text{TNF}\alpha$ et IL-6, sont à l'origine d'une augmentation de la production des lipoprotéines et une diminution de leur élimination ainsi que la peroxydation des lipides⁽⁷⁵⁾.

Anomalies glucidiques

La prévalence du diabète parmi les PVVIH est de 2 à 14% selon les études, mais ce taux risque d'augmenter avec le vieillissement de la population vivant avec le VIH⁽⁷⁶⁾. La prévalence du diabète traité en France était de 4,7% en 2013⁽⁷⁷⁾. La prévalence de l'insulino-résistance chez les patients traités par antirétroviraux est entre 35 et 63%⁽⁷⁶⁾.

Dans l'étude D:A:D la prévalence du diabète était de 2% chez les sujets recevant un traitement comprenant un IP, 4% chez ceux recevant une thérapie avec un INNTI et 2% chez les patients recevant uniquement un INTI. Ce taux était de 4% des sujets recevant un IP et un INNTI⁽⁷¹⁾.

Lipodystrophies

Les lipodystrophies sont des effets indésirables connus des antirétroviraux, notamment avec l'association de certains INTI et IP de première génération⁽⁷⁸⁾. Elles sont caractérisées par une redistribution du tissu adipeux et sont souvent associées à des modifications des paramètres lipidiques et parfois glucidiques.

Elles peuvent prendre deux formes : la lipoatrophie (perte de graisse en particulier au niveau du visage, des membres et des fesses) et la lipohypertrophie (accumulation de graisse au niveau de la poitrine, du cou et de l'abdomen)⁽⁷⁸⁾.

Le syndrome lipodystrophique est souvent associé à une dyslipidémie, une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline et de l'hypertension, qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire⁽⁷⁹⁾. De plus, dans certaines études il a été démontré les patients présentant ce syndrome ont un risque plus élevé de maladie coronarienne^(79,80).

Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un regroupement de différentes anomalies qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2.

Il se définit par l'association d'au moins trois facteurs de risque chez un sujet : un tour de taille élevé, une hypertriglycémie, un taux de HDL bas, une hyperglycémie et/ou une tension artérielle élevée.

La prévalence du syndrome métabolique dans la population vivant avec le VIH est entre 11,2% et 45,4%, selon les études⁽⁸¹⁾, ce qui est élevé par rapport à la prévalence du syndrome métabolique estimée en France (entre 14,1% et 20,3%)⁽⁸²⁾.

2.2.1.3.2. Les antirétroviraux

Comme nous venons de le voir, les effets indésirables des antirétroviraux sont à l'origine du développement de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire chez les PVVIH.

Un article publié en 2007 à partir des données issues de l'étude D:A:D est le premier à mettre en évidence le risque cardiovasculaire lié à certains antirétroviraux⁽⁸³⁾. Le risque d'infarctus du myocarde était de 1,53 pour 1000 patients-années dans le groupe de patients non exposés aux IP contre 6,01 par patients-années dans le groupe de patients exposés aux IP depuis plus de 6 ans⁽⁸³⁾.

Une autre étude publiée par le même groupe a montré une association entre le risque d'infarctus du myocarde et l'exposition récente à l'abacavir et la didanosine, ainsi que l'exposition cumulative à l'indinavir et lopinavir-ritonavir⁽⁸⁴⁾.

Le risque cardiovasculaire lié à l'abacavir est encore discuté car plusieurs études démontrent des résultats divergents^(28,85,86). Néanmoins, il est recommandé d'éviter l'utilisation de l'abacavir chez des individus présentant déjà des facteurs de risque cardiovasculaire⁽²⁴⁾.

L'étude SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) a comparé la stratégie de traitement intermittent, selon le taux de LT CD4 avec la pratique courante d'utilisation des antirétroviraux en continu⁽⁸⁷⁾.

Cette stratégie consistait à attendre que le taux de LT CD4 soit inférieur à 250/mm³ pour initier le traitement puis de l'arrêter lorsque le taux de LT CD4 atteignait le taux de 350/mm³, et ainsi limiter l'exposition des sujets aux antirétroviraux et par conséquent les possibles effets secondaires à long terme.

Les résultats de cette étude ont montré que cette stratégie de traitement intermittent augmente le risque de maladies cardiovasculaires. En effet, le taux d'événements cardiovasculaires (IM, AVC, maladie coronarienne nécessitant une geste chirurgical ou décès cardiovasculaire) était plus élevé dans le groupe « intermittent » par rapport au groupe traité selon la pratique courante (HR : 1,6 ; IC 95% : 1,0-2,5 ; $p < 0,05$)⁽⁸⁷⁾.

Bien que certains antirétroviraux augmentent le risque cardiovasculaire, cette étude SMART démontre que les patients sous antirétroviraux en continu ont moins de risque de présenter une maladie cardiovasculaire que les sujets sans traitement.

2.2.1.3.3. L'infection par le VIH

Comme nous l'avons vu, le virus et l'inflammation chronique qu'il provoque, semble être une autre cause de l'augmentation du risque cardiovasculaire. Plusieurs études ont démontré l'implication de l'infection dans le développement de l'athérosclérose infra-clinique et l'augmentation de l'épaisseur intima-média (EIM)^(88,89).

De plus, il a été démontré que le risque d'infarctus du myocarde augmente avec la durée de l'infection par le VIH, indépendamment de l'âge et du traitement⁽⁹⁰⁾. Le risque d'IM est de 0,43 pour 1000 patients-années chez les sujets infectés depuis 5 ans ou moins. Chez ceux ayant contractés le virus il y a entre 5 et 10 ans, le risque est de 0,86 pour 1000 patients-années. Puis il est de 1,06 et 2,65 chez ceux porteurs du virus depuis 10 à 15 ans et depuis plus de 15 ans, respectivement.

Ainsi, une PVVIH de 40 ans a autant de risque de présenter un infarctus du myocarde qu'un sujet non infecté de 50 ans⁽⁹⁰⁾.

2.2.2. Cancers

En 2010, les cancers non classant SIDA et non liés aux hépatites constituaient la deuxième cause de décès en France pour les PVVIH (22%) contre 27% en 2005 et 11% en 2000⁽⁵²⁾.

2.2.2.1. Épidémiologie

Trois de ces cancers sont dits « classant SIDA », il s'agit du sarcome de Kaposi, du lymphome non hodgkinien (LNH) et du cancer invasif du col de l'utérus. Le diagnostic d'un de ces cancers chez une personne porteuse du VIH indique que l'infection a évolué vers le stade SIDA. Bien que les risques de survenue d'un sarcome de Kaposi ou d'un LNH aient fortement diminué depuis l'apparition des HAART, l'incidence de ces cancers reste très supérieure chez les PVVIH par rapport à la population générale^(91,92).

Les PVVIH auraient plus de 3000 fois plus de risques de développer un sarcome de Kaposi, plus de 70 fois de risque de développer un LNH et les femmes porteuses du virus auraient plus de 5 fois plus de risques de développer un cancer du col de l'utérus⁽⁹³⁾. Au Danemark, l'incidence des dysplasies cervicales étaient entre 2 et 3 fois plus élevée chez les femmes vivant avec le VIH par rapport aux femmes non infectées⁽⁹⁴⁾.

L'étude OncoVIH avait pour objectif de décrire la distribution des cancers chez les personnes infectées par le VIH en France⁽⁹⁵⁾. Le risque de cancers était de 14 pour 1000 personnes-années, avec un risque relatif estimé de 3,5 (IC 95% : 3,3-3,8) chez les hommes et 3,6 (IC 95% : 3,2-4,0) chez les femmes.

Parmi les cancers diagnostiqués, les plus fréquents étaient les LNH (21,5%) et les sarcomes de Kaposi (16%), tous deux des cancers classant SIDA. Les autres cancers étaient les cancers du poumon (9,4%), cancers anaux (8,2%), lymphomes

hodgkiniens (7,6%), cancers cutanés (6,8%) et cancers du foie (5,6%)⁽⁹⁵⁾. Les PVVIH ont donc également un plus fort risque de développer un cancer non classant.

L'analyse de données issues d'une clinique aux Etats-Unis a permis de comparer l'incidence des cancers dans la population vivant avec le VIH et la population générale⁽⁹⁶⁾. L'incidence des lymphomes hodgkiniens, du rectum, du poumon, de la tête et du cou et des cancers hépatocellulaires était plus importante chez les PVVIH. Les incidences étaient respectivement 20, 68, 4,5, 9 et 9,5 fois plus élevées.

Les résultats d'une autre étude de cohorte ont également montré un taux plus élevé de cancers non classant chez les PVVIH par rapport aux personnes non infectées⁽⁹⁷⁾.

Les incidences cumulées respectives jusqu'à l'âge de 75 ans étaient :

- Poumon : 3,4% contre 2,8% ;
- Rectum : 1,5% contre 0,05% ;
- Colorectal : 1,0% contre 1,5% ;
- Foie : 1,1% contre 0,4% ;
- Lymphome hodgkinien : 0,9% contre 0,09%⁽⁹⁷⁾.

De plus, les PVVIH développent des cancers plus précocement que la population générale. En effet, pour tous les cancers étudiés, excepté le cancer du col de l'utérus et les lymphomes hodgkiniens, l'âge moyen de diagnostic est significativement plus bas chez les PVVIH (Figure 13).

Les cancers dans cette population sont diagnostiqués entre 10 et 24 ans plus tôt par rapport à la population générale⁽⁹⁶⁾. L'âge moyen de diagnostic était de 42 ans ($\pm$ 3.8 ans).

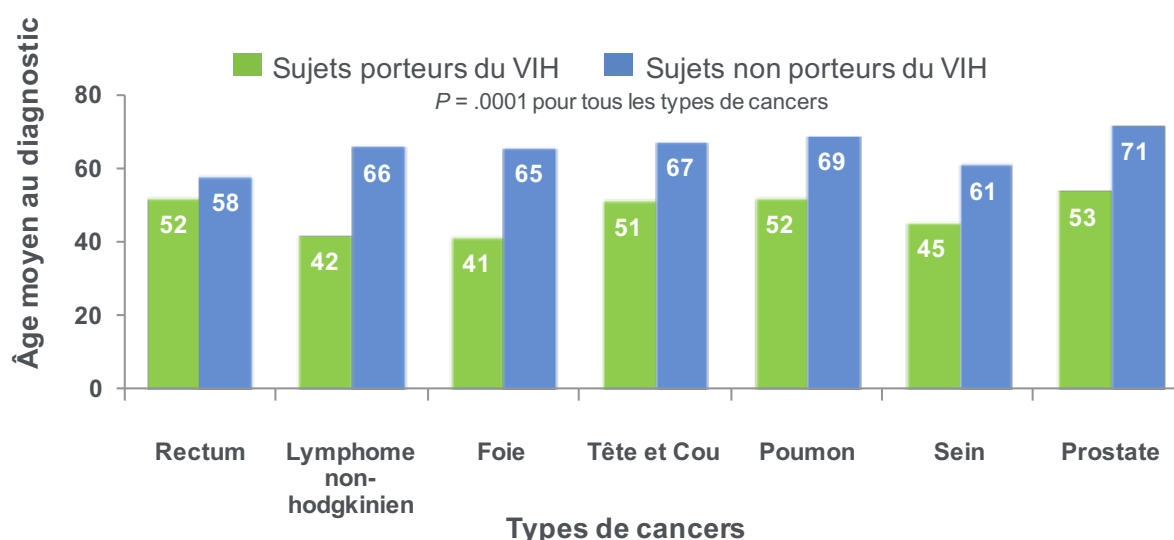


Figure 13 Âge moyen du diagnostic de cancers chez les sujets porteurs et non porteurs du VIH, adapté de Nguyen et al.⁽⁹⁶⁾ par C. Cohen

Dans une autre étude, l'âge médian de diagnostic de cancer de la vessie était de 56 ans, alors que dans la population générale ce type de cancer est diagnostiqué à un âge médian de 72 ans chez les hommes et 77 chez les femmes⁽⁹⁸⁾.

2.2.2.1. Facteurs de risque présentés par les PVVIH

2.2.2.1.1. L'infection par le VIH

Il semblerait que le développement de ces cancers soit lié à l'immunosuppression causée par le VIH. En effet, plusieurs études ont déjà démontré que les personnes ayant bénéficiées d'un don d'organe, et qui sont elles aussi immuno-compromises, développent plus de cancers que la population générale^(99,100).

Une méta-analyse a comparé l'incidence des cancers chez les PVVIH et chez les personnes ayant reçues une greffe⁽⁹³⁾. Dans ces deux populations, l'incidence de 20 cancers sur les 28 étudiés était augmentée. De plus, beaucoup de ces cancers ont

une cause infectieuse, ce qui pourrait suggérer que l'immunosuppression soit un facteur important dans le développement de ces cancers.

Le système immunitaire affaibli des PVVIH les rend plus vulnérables à d'autres virus⁽⁹²⁾, comme par exemple :

- L'herpès-virus humain de type 8, responsable du sarcome de Kaposi ;
- Le virus d'Epstein-Barr, responsable de certains lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens ;
- Le papillomavirus humain, qui est la première cause de cancer du col de l'utérus mais aussi responsable d'autres cancers (anus, vulve, tête et cou...) ;
- Les virus de l'hépatite C et de l'hépatite B, tous deux pouvant causer des cancers du foie.

Plusieurs études ont également montré qu'un taux de LT CD4 bas (inférieur à 200/mm³) est un facteur de risque de développer un cancer^(101,102).

2.2.2.1.2. Le tabagisme et la consommation d'alcool

Des facteurs de risque externes ont été identifiés pour les cancers. Comme nous l'avons vu déjà pour les facteurs de risque cardiovasculaire, la proportion de fumeurs chez les PVVIH est beaucoup plus importante par rapport à la population générale. Ainsi, il a été démontré que 37% des cancers chez les PVVIH seraient uniquement attribuables au tabagisme⁽¹⁰³⁾.

La consommation d'alcool est elle aussi plus importante chez les PVVIH, et particulièrement la consommation abusive (plus 15 verres par semaine pour les hommes et 8 pour les femmes) dont la prévalence est quasiment 2 fois supérieure par rapport à la population générale⁽¹⁰⁴⁾.

2.2.3. Insuffisance rénale

Comme nous l'avons vu précédemment, le nombre de décès chez les PVVIH a beaucoup diminué depuis l'introduction des antirétroviraux. Pourtant, le pourcentage de décès dû à une néphropathie a lui augmenté⁽⁴⁵⁾.

Plusieurs hypothèses sont possibles : la population vivant avec le VIH vieillit et de ce fait le nombre de personnes avec des atteintes rénales (dont l'âge est un facteur de risque) augmentent et certains antirétroviraux très largement utilisés de nos jours ont une toxicité rénale connue (TDF, ATZ).

2.2.3.1. Définitions

Lorsque les reins ne fonctionnent plus correctement, on parle d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) correspond à une baisse brutale (en moins de 3 mois) et importante de la filtration glomérulaire, qui est généralement réversible si elle est prise en charge.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) ou maladie rénale chronique (MRC) est une atteinte progressive et irréversible des fonctions rénales. La MRC est souvent une complication d'autres pathologies (diabète, hypertension...).

La MRC est classé en 5 stades de sévérité selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) :

- Stade 1 : marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie) avec DFG normal ou augmenté (supérieur ou égal à 90 ml/min/1.73m²)
- Stade 2 (IR légère) : DFG compris entre 60 et 89 ml/min/1.73m²
- Stade 3 (IR modérée) : DFG compris entre 30 et 59 ml/min/1.73m²
- Stade 4 (IR sévère) : DFG compris entre 15 et 30 ml/min/1.73m²
- Stade 5 (IR terminale) : DFG inférieur à 15 ml/min/1.73m²

2.2.3.1. Épidémiologie

2.2.3.1.1. Insuffisance rénale aiguë

L'infection par le VIH est un facteur prédictif d'insuffisance rénale aiguë, selon une étude rétrospective sur plus de 25 000 sujets aux Etats-Unis datant de 2006⁽¹⁰⁵⁾.

En effet, une IRA a été diagnostiquée chez 6% des PVVIH hospitalisées, alors que ce chiffre était de seulement 2,7% chez les personnes non infectées. Ainsi, dans cette étude, l'infection par le VIH était associée à un risque plus élevé d'IRA (OR : 2,82 ; IC 95% : 2,66-2,99). De plus, les sujets infectés présentaient un taux de mortalité intra-hospitalière plus élevé par rapport aux patients non infectés (27% contre 4,7%)⁽¹⁰⁵⁾.

Selon les études, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients infectés par le VIH varie entre 2,7 et 5,9 pour 100 personnes-années⁽¹⁰⁶⁾.

2.2.3.1.2. Insuffisance rénale chronique

Comme pour l'IRA, le risque de développer une IRC est plus élevée chez les personnes porteuses du VIH par rapport à la population générale⁽⁹⁹⁾.

En Europe, les données issues de la cohorte EuroSIDA publiées en 2010 ont montré que les maladies rénales étaient la 4ème cause de mortalité chez les PVVIH⁽¹⁰⁷⁾. Sur 6843 personnes suivies pendant plusieurs années 225 (3,3%) ont développé une insuffisance rénale chronique, soit une incidence de 1,05 pour 100 personnes-années⁽¹⁰⁸⁾.

En France, la prévalence de la MRC était de 39,0% dans la cohorte Aquitaine ANRS entre 2004 et 2006⁽¹⁰⁹⁾. 34,2% présentaient une MRC légère, 4,4% une MRC modérée, 0,3% une MRC sévère et enfin 0,2% des participants ont été diagnostiqués avec un stade terminal⁽¹⁰⁹⁾.

L'incidence de la MRC était de 0,95 cas pour 100 personnes-années dans cette même cohorte, entre 2004 et 2012⁽¹¹⁰⁾.

À titre de comparaison, la prévalence de l'IRC dans la population générale française est de 10% tous stades confondus, soit environ 3 millions de personnes⁽¹¹¹⁾.

Aux Etats-Unis, une étude sur 4185 participants a montré une incidence similaire, 1,12 cas pour 100 personnes-années⁽¹¹²⁾. Une autre étude américaine a mis en évidence une IRC chez 24% des participants (stade 1 : 10%, stade 2 : 19%, stade 3 : 7%, stade 4 : 1% et stade 5 : 2%)⁽¹¹³⁾.

La prévalence de l'IRC dans la population générale aux Etats-Unis est de 15,02% (IC 95% : 14,12-15,93) selon une étude menée par le CDC entre 2007 et 2012⁽¹¹⁴⁾.

Une méta-analyse publiée en 2012 a mis en évidence un risque relatif d'IRC de 3,87 (IC 95% : 2,18-6,85) chez les PVVIH par rapport aux personnes non infectées⁽¹¹⁵⁾.

2.2.3.1. Facteurs de risque présentés par les PVVIH

2.2.3.1.1. Facteurs de risques traditionnels

Il existe des facteurs de risque traditionnels comme l'âge et certaines comorbidités, (le diabète ou l'hypertension par exemple). Or, comme nous l'avons déjà vu précédemment, la prévalence de ces comorbidités est plus élevée chez les PVVIH, ce qui pourrait en partie expliquer le risque accru de maladies rénales dans cette population.

2.2.3.1.2. Les antirétroviraux

Un autre facteur de risque de maladies rénales est l'utilisation de certains antirétroviraux. En effet, plusieurs études ont mis en évidence le rôle des antirétroviraux dans la diminution des fonctions rénales chez les patients infectés par le VIH, même chez ceux ne présentant pas de problèmes rénaux initialement.

Dans la cohorte D:A:D, une diminution progressive des fonctions rénales sous antirétroviraux a été mise en évidence : le DFG a baissé de 90 à 70 chez de 2,1% des

sujets, soit un taux d'incidence de 4,78 cas pour 1000 patients-années et 0,6% des sujets ont développé une IRC, soit un taux d'incidence de 1,33 pour 1000 patients-années⁽¹¹⁶⁾.

L'utilisation de TDF, d'atazanavir boosté et de lopinavir boosté était un facteur prédictif d'un DFG en dessous 70. De plus, l'utilisation de lopinavir boosté était également prédictif IRC⁽¹¹⁶⁾.

Dans la cohorte EuroSIDA, le TDF, l'indinavir et le lopinavir boosté étaient associés à un risque plus élevé d'IRC⁽¹⁰⁸⁾.

De plus, une étude rétrospective de données issues de 7 centres en France (cohorte DatAIDS) a montré une augmentation du risque de MRC chez les patients ayant utilisé de l'indinavir, du TDF et de l'abacavir⁽¹¹⁷⁾.

Les antirétroviraux semblent donc augmenter le risque de maladies rénales, mais il est important de rappeler que celles-ci sont très souvent la conséquence de facteurs multiples. La prise de ces médicaments est donc un facteur de risque supplémentaire.

2.2.3.1.3. Cas particulier du ténofovir disoproxil fumarate

Parmi les antirétroviraux pouvant potentiellement augmenter le risque d'atteinte rénale, le cas du TDF est à souligner.

Bien que l'incidence des effets rénaux soit très faible dans les essais cliniques⁽³¹⁾, de nombreux cas de toxicité rénale ont été rapportés du fait de sa large utilisation.

Chez les patients traités par du TDF, le risque de protéinurie, de diminution du DFG et également d'insuffisance rénale chronique est augmenté⁽¹¹⁸⁾, tout particulièrement chez les patients présentant initialement une fonction rénale diminuée. De plus, la toxicité du TDF est majorée quand il est associé à un IP boosté⁽¹¹⁹⁾.

Cette toxicité au niveau du tube proximal (tubulopathie proximale) se développe sur le long terme, c'est pour cela qu'une évaluation de la fonction rénale chez ces patients est recommandée afin de l'identifier au plus tôt, surtout chez ceux présentant d'autres facteurs de risque⁽³¹⁾.

Dans de rares cas, il peut même être à l'origine d'un syndrome de Fanconi (défaut de réabsorption du glucose, de protéines, d'acides aminés, etc. au niveau du tube proximal) à l'origine de diverses complications⁽¹²⁰⁾.

Néanmoins, le TDF reste très largement utilisé et est recommandé en traitement de première ligne du fait de son efficacité.

2.2.3.1.4. L'infection par le VIH

Le virus lui-même est un facteur de risque de néphropathies. En effet, dans la plupart des études, des facteurs de risque de MRC associés au VIH sont retrouvés, notamment un taux de LT CD4 bas et une charge virale élevée⁽¹²¹⁾.

De plus, il existe également un cas particulier appelé néphropathie liée au VIH (*HIV-associated nephropathy* ou HIVAN). L'atteinte rénale évolue très rapidement vers un stade terminal si elle n'est pas prise en charge. L'HIVAN ne concerne que les patients infectés par le VIH-1 et presque exclusivement les sujets d'origine africaine. L'incidence de la HIVAN a beaucoup diminué depuis l'apparition des HAART mais reste une cause très importante d'IRC dans les pays émergents⁽¹²²⁾.

2.2.4. Ostéoporose

2.2.4.1. Définitions

L'ostéoporose est une maladie osseuse qui associe une diminution de la densité de l'os (densité minérale osseuse, DMO) et des modifications de sa microarchitecture. La conséquence est une fragilité osseuse pouvant conduire à des fractures. L'ostéoporose concerne environ 40 % des femmes ménopausées et 15 % des hommes après 50 ans dans la population générale⁽¹²³⁾. Les fractures les plus fréquentes sont celles des vertèbres, du col du fémur et du poignet. Le stade qui précède l'ostéoporose est appelé ostéopénie.

Les principaux facteurs de risque sont : l'âge, la maigreur, le tabagisme, l'alcoolisme, antécédent de corticothérapie systémique et des antécédents personnels ou familiaux.

2.2.4.2. Épidémiologie

La prévalence de l'ostéoporose chez les PVVIH est plus élevée que dans la population générale. En effet, une étude rétrospective a mis en évidence l'augmentation de la prévalence de fractures dans cette population par rapport aux sujets non infectés (Figure 14)⁽¹²⁴⁾.

Dans cette étude, les données provenant de 8 525 sujets porteurs du VIH et plus de 2 millions sujets non porteurs ont été analysées entre 1996 et 2008⁽¹²⁴⁾. La prévalence des fractures des vertèbres et du poignet était significativement plus élevée chez les femmes infectées par le VIH par rapport à celles non infectées. Chez les hommes, la prévalence était plus élevée pour les 3 types de fractures (vertébrales, de la hanche et du poignet) chez les porteurs du virus.

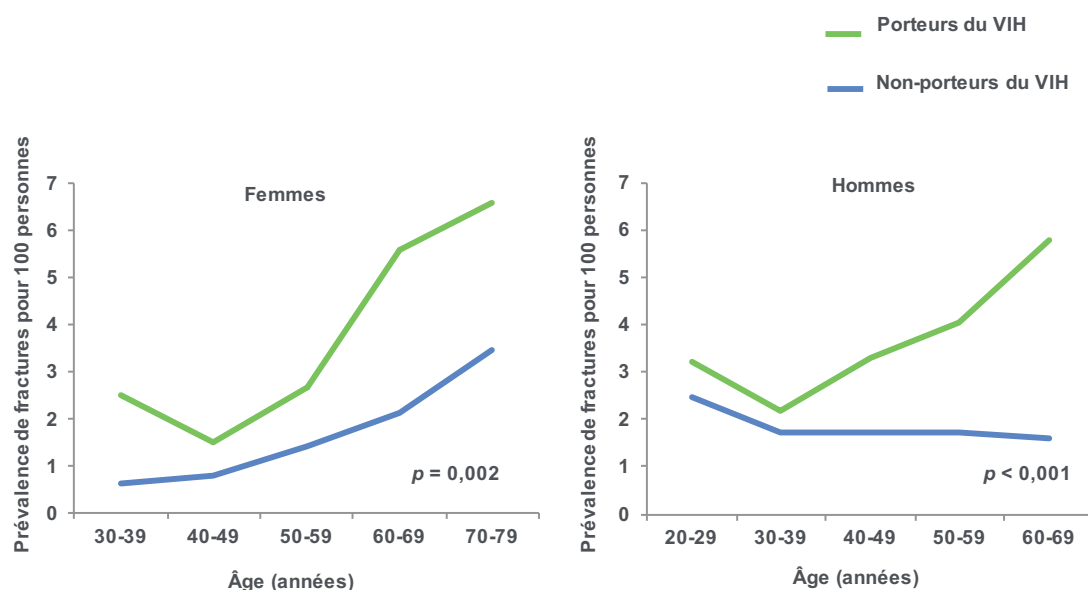


Figure 14 Prévalence de fractures dans une cohorte de patients porteurs et non porteurs du VIH, en fonction du sexe et de l'âge, adapté de Triant et al.⁽¹²⁴⁾ par C. Cohen

Dans une méta-analyse sur 11 études, 67% des personnes porteuses du VIH avaient une DMO diminuée dont 15% au stade d'ostéoporose⁽¹²⁵⁾. Comparé à la population non infectée, le risque de présenter une DMO abaissée était 6,4 fois plus élevé chez les PVVIH et le risque d'ostéoporose était 3,7 fois plus élevé.

Plus récemment, une étude de cohorte danoise a mis en évidence un taux d'incidence de fractures de 21 cas pour 1000 patients-années chez les sujets infectés contre 13,5 dans la population générale⁽¹²⁶⁾. Le risque relatif de fractures chez les sujets mono-infectés par le VIH était de 1,3 (IC 95% : 1,2-1,4) par rapport à la population générale.

Cette étude a également analysé plus spécifiquement le nombre de fractures à faible énergie, c'est-à-dire les fractures survenues spontanément ou après un léger traumatisme. Ces fractures sont généralement dues à la fragilité osseuse, dont l'ostéoporose est le premier facteur de risque. L'incidence de ces fractures était de 7,4 cas pour 1000 patients-années chez les PVVIH contre 4,8 dans la population générale. Le risque relatif était de 1,6 (IC 95% : 1,4-1,8)⁽¹²⁶⁾.

Parmi les 170 individus virologiquement contrôlés participant à une étude (âgés entre 35 et 47 ans), 31% d'entre eux ont subi une perte supérieure ou égale à 5% de DMO en 4 ans (15% au niveau du col fémoral, 15% au niveau de la hanche et 17% au niveau du rachis lombaire)⁽¹²⁷⁾.

En comparaison, la perte osseuse chez l'homme est d'environ 0,5% par an après 50 ans et d'environ 3 à 5% par an chez la femme pendant la ménopause puis de 1 à 2% par an en post-ménopause⁽¹²⁸⁾.

2.2.4.3. Facteurs de risques présentés par les PVVIH

2.2.4.3.1. Facteurs de risque traditionnels

Comme défini précédemment, l'ostéoporose est une maladie multifactorielle et d'autres facteurs de risque de cette pathologie sont retrouvés plus fréquemment chez les PVVIH par rapport à la population générale, comme le tabagisme.

2.2.4.3.2. Les antirétroviraux

Plusieurs études ont démontré que les traitements antirétroviraux augmentaient le risque de troubles osseux⁽¹²⁵⁾. En effet, une méta-analyse regroupant 7 publications a montré une prévalence d'ostéoporose 2 fois plus élevée chez les patients traités par rapports aux patients naïfs⁽¹²⁵⁾.

Dans l'étude SMART, la DMO au niveau des hanches a diminué de 0,8% par an chez les patients sous antirétroviraux en continu⁽¹²⁹⁾. La DMO au niveau de la colonne vertébrale a diminué de 0,4% à 2,4% par an, selon la méthode de mesure, dans ce même groupe. Chez les sujets suivant le traitement intermittent, la diminution de DMO était significativement plus faible.

Il semblerait que les inhibiteurs de protéase soit particulièrement impliqués dans le développement de cette pathologie chez les PVVIH⁽¹²⁵⁾. Une étude *in vitro* a mis en évidence que certains IP (atazanavir ou lopinavir avec ou sans ritonavir) accélèrent le vieillissement des cellules souches de la moelle osseuse et perturbent leur différenciation en ostéoblastes⁽¹³⁰⁾.

Mais c'est surtout le TDF qui est impliqué dans la diminution de DMO chez les PVVIH, en raison de la tubulopathie. En effet, plusieurs études ont montré une diminution plus importante de la DMO chez les sujets recevant du TDF par rapport à ceux recevant d'autres antirétroviraux^(131,132). De plus, on observe une amélioration de la DMO à l'arrêt du TDF (voir partie 3.2 sur TAF).

L'essai européen NEAT a comparé la raltégravir au TDF/emtricitabine (tous les deux en association avec du darunavir boosté)⁽¹³²⁾. Après 48 semaines de traitement, le groupe traité par le TDF avait significativement plus de perte osseuse au niveau du rachis lombaire ($p=0,046$) et au niveau des hanches ($p<0,0001$) par rapport au groupe ayant reçu du raltégravir.

Enfin, le risque de fractures est également augmenté puisque le risque de fractures à faible énergie était de 1,6 (IC 95% : 1,3-1,9) avant la prise de HAART contre 2,1 (IC 95% : 1,8-2,4) après le début du traitement dans un groupe de patients au Danemark⁽¹²⁶⁾.

Néanmoins toutes ces études mesurent la perte osseuse sur le court terme. Une étude s'est intéressé à la diminution de la perte osseuse sur le long terme, soit plus de 96 semaines de traitement⁽¹³³⁾. À court terme, les résultats sont en accord avec ceux obtenus précédemment, puisque les personnes infectées subissent une forte diminution de leur DMO au niveau de la hanche et des vertèbres durant les 2 premières années de traitement.

Mais après ces 96 semaines, même si le déclin continue, il est significativement plus lent. Ainsi après 7 ans de traitement, la perte osseuse chez les PVVIH au niveau de la hanche n'était pas significativement supérieure à celle des sujets non infectés⁽¹³³⁾.

2.2.4.3.3. L'infection par le VIH

Cependant, les traitements antiviraux ne sont pas les seuls responsables des troubles osseux chez les PVVIH.

L'infection par le VIH induit un état inflammatoire chronique chez les sujets infectés, or il a été montré que certaines cytokines inflammatoires (IL-6 et TNF α) stimulent la formation des ostéoclastes⁽¹³⁴⁾.

De plus, certaines protéines virales semblent inhiber la différenciation des ostéoblastes⁽¹³⁵⁾. Les mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés.

2.2.5. Troubles hépatiques

Les hépatopathies sont également une cause importante de décès chez les PVVIH dans les pays développés, particulièrement chez les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

En France, 30 % des patients infectés par le VIH sont co-infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB)⁽²³⁾. Plusieurs études ont démontré que l'infection par le VIH augmente le risque de décès de cause hépatique chez les patients déjà infectés par le VHC⁽²³⁾. Néanmoins, nous développerons ici des données qui concernent uniquement les sujets mono-infectés par le VIH.

Lors d'une atteinte hépatique, le taux des enzymes libérées par le foie (ALAT, ASAT, gamma-GT, etc.) va être modifié ainsi que celui d'autres substances, comme la bilirubine et les facteurs de coagulations. De nombreuses causes peuvent être à l'origine d'une anomalie du bilan hépatique et notamment d'une cytolyse : une alcoolisation excessive, une stéatose, un diabète mal contrôlé, certains virus, certains médicaments, etc.

2.2.5.1. Épidémiologie

Des anomalies du bilan hépatique sont observées chez 40 à 60% des PVVIH traitées par HAART, même si les sujets ne sont porteurs ni du VHB ni du VHC⁽¹³⁶⁾. A titre de comparaison, seuls 8% de la population générale aux Etats-Unis présentent des anomalies du bilan hépatique. De plus, même en l'absence de co-infection ou d'autres facteurs de risque comme l'alcool, certains sujets présentent des fibroses hépatiques sévères⁽¹³⁷⁾.

Une étude cohorte menée sur 20 775 patients porteurs du VIH et 215 158 patients non porteurs du virus a permis de comparer l'incidence des dysfonctions hépatiques et des décès associés⁽¹³⁸⁾. Les résultats montrent que l'incidence des dysfonctions

hépatiques est 6 fois plus élevée chez les patients porteurs du virus, même sans co-infection, et l'incidence des décès est 8 fois plus élevée par rapport à la population générale.

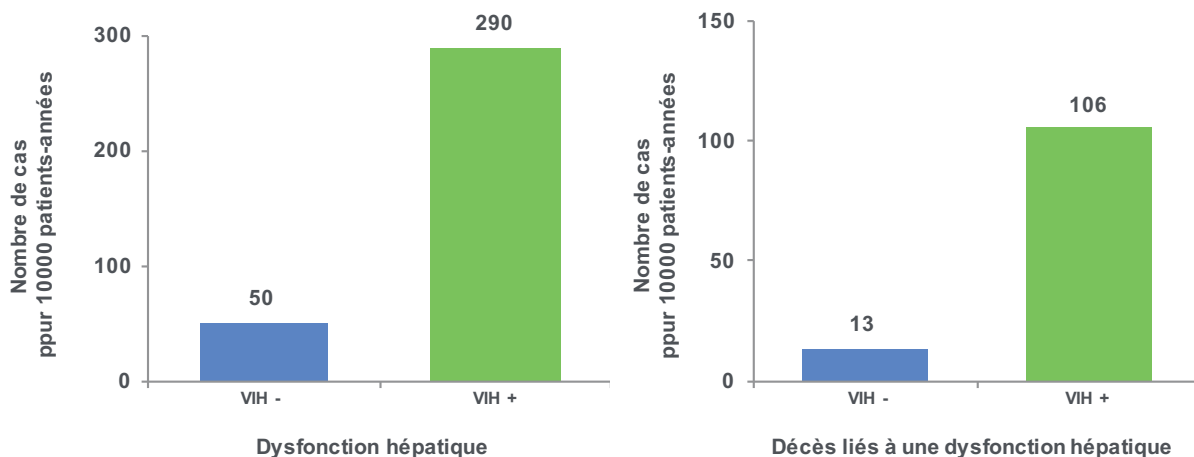


Figure 15 Incidence des dysfonctions hépatiques et des décès liés à des dysfonctions hépatiques dans une cohorte de patients porteurs et non porteurs du VIH, adapté de Towner et al (138) par C. Cohen

L'analyse de la base de données *ART Cohort Collaboration*, qui rassemble plusieurs cohortes européennes et nord-américaines, a montré que parmi les 7,1% de décès liés au foie, 44% d'entre eux n'étaient pas dus à une hépatite virale soit une incidence de 0,32 cas pour 1000 patients-années^(137,138).

Dans une autre étude, le taux de mortalité standardisé était de 1,8 (IC 95% : 0,6-5,7) pour les décès liés à une hépatopathie chez les patients porteurs du VIH⁽¹³⁹⁾.

À ce jour, une seule étude prospective a été menée afin d'étudier les atteintes hépatiques sur le long terme chez les patients infectés par le VIH uniquement(140). Dans cette étude, 15 patients ont été diagnostiqués avec une hépatopathie d'origine indéterminée (*Liver Damage of Uncertain Origin* ou LDUO), soit une incidence de 7,64 cas pour 100 patients-années. Un IMC (Indice de Masse Corporelle) et un HOMA-IR (indice permettant d'évaluer l'insulino-résistance) élevés ont été identifiés comme des facteurs de risque de LDUO. Parmi les sujets présentant un LDUO, 10 ont accepté

une biopsie et ont tous été diagnostiqués avec une stéatose hépatique non alcoolique⁽¹⁴⁰⁾.

2.2.5.2. Les facteurs de risque présentés par le VIH

2.2.5.2.1. Facteurs de risque traditionnels

Le diabète, l'obésité et l'hyperlipidémie sont des facteurs de risque dans le développement d'une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD ou *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Or nous avons déjà vu que la prévalence de certaines de ces comorbidités est particulièrement élevée dans la population infectée par le VIH.

La prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique chez les PVVIH est entre 31 et 39% selon les études^(141,142), un taux plus élevé que celui observé dans la population générale⁽¹⁴³⁾. Une NAFLD peut évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire⁽¹⁴⁴⁾.

2.2.5.2.2. Les antirétroviraux

Un autre facteur pouvant expliquer ces hépatopathies sont les traitements antirétroviraux. En effet, l'hépatotoxicité de certains IP (ritonavir) et INTI (ddI, d4T) a été démontrée dans plusieurs études⁽¹⁴⁵⁾. Ces lésions hépatiques médicamenteuses peuvent évoluer vers l'insuffisance hépatique sévère et le décès.

Les INTI de première génération (analogues thymidiniques : AZT, d4T, ddI, ddC) sont responsables d'une toxicité mitochondriale pouvant aller jusqu'à une acidose lactique. Pour les IP, aucun mécanisme toxique n'a encore été identifié⁽¹⁴⁵⁾.

Néanmoins, il semble que l'incidence des hépatopathies et des décès associés diminue avec l'utilisation des traitements plus récents⁽¹³⁸⁾.

2.2.5.2.3. L'infection par le VIH

Enfin, l'infection par le VIH est directement responsable de ces troubles hépatiques. Les études montrent que le risque de dysfonctions hépatiques est lié au taux de LT CD4 : plus celui-ci est bas, plus le risque d'hépatopathies est important^(137,138). En effet, les LT CD4 stimulent les cellules NK (*natural killer*) qui ont une activité anti-fibrotique⁽¹⁴⁶⁾.

Donc même si certains antirétroviraux ont des effets indésirables, ils permettent de maintenir un taux de LT CD4 élevé et ils pourraient limiter les conséquences du VIH sur le foie.

Le VIH semble également avoir un effet direct sur certaines cellules hépatiques. Les récepteurs CCR5 et CXCR4 sont des co-récepteurs nécessaires au VIH pour entrer dans les cellules et sont exprimés sur les cellules stellaires hépatiques.

Or ces cellules sont particulièrement impliquées dans le mécanisme de fibrose hépatique. Il a été démontré *in vitro* que l'infection par le VIH de cellules exprimant ces récepteurs stimule la synthèse de collagène et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Ces résultats démontrent le rôle direct du virus dans les fibroses hépatiques⁽¹⁴⁷⁾.

2.2.6. Complications neurologiques

Les troubles neurocognitifs associés au VIH (HANDs, *HIV-associated neurocognitive disorders*) sont divisés en trois catégories⁽¹⁴⁸⁾ :

- Le déficit neuropsychologique asymptomatique (DNA) ;
- Le trouble neurocognitif léger (TNL) ;
- La démence associée au VIH (DAV) ou encéphalite à VIH.

Ces troubles se traduisent par des troubles de l'attention et de la mémoire mais également des troubles moteurs (lenteur) plus ou moins prononcés en fonction du stade.

2.2.6.1. Épidémiologie

Depuis l'apparition des antirétroviraux en 1996, l'incidence de l'encéphalite à VIH a beaucoup diminué⁽¹⁰⁸⁾. En revanche, l'incidence des troubles légers à modérés est encore importante, même chez les patients dont la virémie est contrôlée. En effet, entre 20 et 50% des patients pourraient être atteints d'un trouble neurocognitif en fonction des études⁽¹⁵⁰⁾. De plus, le taux de mortalité est plus élevé chez les personnes présentant au moins un trouble neurologique⁽¹⁵¹⁾.

Le facteur le plus fortement associé à l'incidence de ces troubles neurocognitifs serait un taux de LT CD4 en dessous de 200/mm³⁽¹⁵⁰⁾. Néanmoins, il semblerait que les troubles neurologiques ne soient pas liés au succès virologique. En effet, même des patients dont la CV est indétectable depuis plusieurs années développent ces troubles à long terme.

Une hypothèse possible est le fait que certains traitements antirétroviraux aient un faible taux de pénétration dans le système nerveux central (SNC). Ainsi, bien que la réplication virale dans le sang soit contrôlée, la réplication virale dans le système nerveux central pourrait ne pas l'être suffisamment⁽¹⁵²⁾.

En 2008, une classification des antirétroviraux en fonction de leur taux de pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR) a été mise en place⁽¹⁵²⁾. Un score (entre 1 et 3) a été attribué à chaque antirétroviral, il s'agit du score CHARTER (*CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research*) ou CPE (*CNS penetration efficiency*)(Tableau 8).

Chez les personnes présentant des HANDs, il pourrait donc être intéressant d'utiliser une combinaison d'antirétroviraux avec un score élevé. Malheureusement, cette classification n'a pas été mise à jour depuis l'arrivée des nouvelles générations d'antirétroviraux. Mais certaines études n'ont pas montré d'amélioration des symptômes de HANDs malgré l'optimisation de traitements antirétroviraux avec des molécules qui diffusent dans le LCR⁽¹⁵⁰⁾.

Score	3	2	1
Antirétroviraux	Abacavir Emtricitabine Efavirenz Darunavir/r Raltégravir	Lamivudine Atazanavir Atazanavir/r	Ténofovir Ritonavir

Tableau 8 Score CHARTER : classification des antirétroviraux en fonction de leur pénétration dans le LCR, adapté de Letendre et al.⁽¹⁵²⁾

Deux récentes études ont montré que les personnes diagnostiquées avec un déficit asymptomatique (DNA) évoluent plus rapidement vers un stade symptomatique, que les personnes qui n'avaient pas de troubles neurocognitifs au début de l'étude^(153,154). Ainsi un DNA augmente entre 2 et 6 fois le risque de développer des troubles légers à modérés. Il est donc important de diagnostiquer les DNA afin d'essayer de retarder l'évolution des troubles, en modifiant le traitement par exemple.

2.2.6.2. Les mécanismes mis en jeux

2.2.6.2.1. Neuroinflammation

Comme nous l'avons vu, la pénétration des antirétroviraux varie au niveau du LCR. Or le VIH possède un tropisme particulier pour le SNC, comme le démontre les encéphalites à VIH qui surviennent précocement chez les patients non traités. Même après la prise en charge par un traitement antirétroviral, le SNC reste le siège d'une inflammation chronique à l'origine du développement de troubles neurocognitifs^(155,156).

Le virus traverse la barrière hématoencéphalique et infecte directement les cellules de la microglie et les astrocytes. Les monocytes et lymphocytes traversent également et, une fois activés, libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui activent ces mêmes cellules gliales⁽¹⁵⁵⁾. Ces différents phénomènes sont à l'origine d'une inflammation qui engendre des lésions neurotoxiques qui peuvent se traduire cliniquement par des troubles neurocognitifs⁽¹⁵⁶⁾.

2.2.6.2.2. Vieillissement prématuré du cerveau ?

Le méthylation de l'ADN change avec l'âge, en effet il a été démontré que le méthylome des personnes âgées est différent de celui des nouveau-nés⁽¹⁵⁷⁾. Le biomathématicien Steve Horvath a même développé une méthode de calcul pour mesurer l'âge de nos cellules en fonction de la méthylation de l'ADN : « l'horloge épigénétique »⁽¹⁵⁸⁾.

Or l'infection par le VIH est associée à une accélération du vieillissement au niveau du cerveau, en effet les cellules du cervelet des personnes vivant avec le virus semblent être âgées de 7,4 années de plus que celles des personnes non infectées⁽¹⁵⁹⁾.

Ce vieillissement prématuré s'exprime aussi cliniquement puisqu'il a été montré que chez les PVVIH avec un HAND, les cellules du cerveau étaient plus âgées de 3,5 ans

par rapport au cerveau de PVVIH sans trouble neurocognitif⁽¹⁶⁰⁾. Il semblerait donc que ces changements épigénétiques au niveau de l'ADN des cellules cérébrales pourraient être liés au développement de troubles neurocognitifs.

Néanmoins, il n'a pas encore été démontré que les PVVIH soient plus à risque de développer la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

3. Prévention des comorbidités et du vieillissement précoce

En vue de limiter le vieillissement précoce et le développement de ces différentes comorbidités, plusieurs actions sont possibles, comme une prise en charge thérapeutique différente et une modification du mode vie. Le développement de traitements moins toxiques est également en cours, en attendant le traitement qui pourra guérir totalement l'infection par le VIH.

3.1. Modification de la prise en charge thérapeutique

3.1.1. Traitement en continu

L'étude SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*), menée dans 33 pays, a mis en évidence l'importance de traiter les patients en continu⁽⁸⁷⁾.

Comme expliqué précédemment, elle comparait deux stratégies thérapeutiques :

- Un traitement intermittent, selon le taux de LT CD4. Dans ce groupe, les patients interrompaient leur traitement lorsque le taux de LT CD4 était supérieur à 350/mm³ et le reprenaient quand le taux de LT CD4 devenait inférieur à 250/mm³ ;
- Un traitement en continu, selon les posologies recommandées.

L'objectif était de limiter l'exposition des sujets aux antirétroviraux et par conséquent les possibles effets secondaires à long terme. Néanmoins, cette étude avait été arrêtée prématurément en 2006 du fait d'une surmortalité dans le bras « intermittent », au bout de 4 ans (au lieu des 6 prévus initialement)⁽⁸⁷⁾.

En effet, la prise de traitement de façon épisodique augmentait significativement les risques d'infections opportunistes et de décès de toute cause, par rapport à la prise d'antirétroviraux sans interruption. Les complications graves d'ordre cardiovasculaire,

rénal et hépatique étaient également significativement plus importantes dans le premier groupe⁽⁸⁷⁾.

3.1.2. Une prise en charge plus précoce

Deux études ont mis en évidence les bénéfices d'une prise en charge précoce. Néanmoins, il est important de rappeler que l'instauration d'un traitement antirétroviral est une décision prise avec le patient, car tous ne sont pas prêts à commencer un traitement dès le diagnostic. Les raisons sont multiples : effets secondaires, stigmatisation, prise d'un médicament à vie, etc.

3.1.2.1. Étude START

En 2015, une autre étude a été arrêtée prématurément au vue des résultats de surmortalité, il s'agit de l'étude START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*). Cette étude, menée dans 35 pays, incluait des patients porteurs du VIH, sains et asymptomatiques et dont le taux de LT CD4 était supérieur à 500/mm³⁽¹⁶¹⁾.

L'objectif était de déterminer les bénéfices en termes de mortalité ou de progression clinique à initier un traitement chez des personnes ayant un nombre de LT CD4 supérieur 500/mm³. En effet, avant cette étude, les recommandations étaient de débiter le traitement lorsque le taux de LT CD4 était inférieur à 350/mm³⁽¹⁶¹⁾.

Cette étude comportait donc deux bras :

- Le premier groupe commençait le traitement dès la randomisation, sans prendre en compte le taux de LT CD4 ;
- Le deuxième groupe débutait le traitement lorsque le taux de LT CD4 était inférieur à 350/mm³ ou si les participants étaient diagnostiqués avec une maladie classant SIDA.

Le critère d'évaluation primaire était un critère composite incluant la survenue d'un décès, d'un événement grave SIDA ou d'un événement grave non SIDA (infarctus du myocarde, stade terminal d'une insuffisance rénale, cancer, etc.).

Commencée en 2009, l'étude a été arrêtée en mai 2015, plus d'un an avant la fin initialement prévue en décembre 2016. En effet, les bénéfices d'un traitement précoce ont été clairement mis en évidence⁽¹⁶¹⁾.

Le risque instantané (HR ou *Hazard Ratio*) du critère composite primaire était de 0,43 (IC 95% : 0,30-0,62 ; $p < 0,001$) dans le groupe traité immédiatement par rapport au groupe traité en différé. En d'autres termes, le risque de survenue d'un décès, d'un événement grave SIDA ou non SIDA est plus de deux fois supérieur dans le deuxième groupe par rapport au premier groupe⁽¹⁶¹⁾.

Pour les cancers, le HR était de 0,36 (IC 95% : 0,9-0,66 ; $p = 0,001$), soit un risque presque trois fois supérieur dans le groupe traité en différé⁽¹⁶¹⁾.

L'incidence des événements SIDA était de 0,20 pour 100 patients-années le premier groupe contre 0,72 dans le deuxième ($p < 0,001$). Pour les événements non SIDA, l'incidence était de 0,42 contre 0,67 ($p = 0,04$)⁽¹⁶¹⁾.

L'initiation d'un traitement chez des patients asymptomatiques dont le taux de LT CD4 est supérieur à 500/mm³ diminue donc significativement le risque de décès ou d'événements graves.

Les résultats de cette étude ont eu un impact plus important puisque beaucoup de recommandations ont été mises à jour afin de recommander un traitement des patients dès le diagnostic d'infection par le VIH^(162,163).

3.1.2.2. Étude RAPID

En 2015, les résultats de l'étude RAPID ont également démontré l'importance de commencer le traitement rapidement après le diagnostic⁽¹⁶⁴⁾.

En effet, dans cette étude menée dans un hôpital à San Francisco, l'objectif était d'évaluer les conséquences de l'initiation d'un traitement antirétroviral dans les 24h suivant le diagnostic d'infection par le VIH.

Les participants qui ont accepté un traitement immédiat ont atteint une CV indétectable dans un délai médian de 56 jours, alors que ce délai était d'environ 159 jours dans les conditions normales de prise en charge. Après 3 mois de traitement, 75% des participants avaient un CV indétectable contre 38% lorsque le traitement n'est pas initié dans les 24h. Après 6 mois, ces chiffres étaient de 95% contre 70%⁽¹⁶⁴⁾.

Néanmoins, il s'agit de résultats préliminaires et ils sont donc à prendre avec précaution. Il serait intéressant d'observer ces patients à plus long terme, afin d'évaluer l'observance. De plus il s'agit de résultats issus d'un seul centre à San Francisco et sont donc difficilement généralisables.

3.1.3. Adaptation du traitement en fonction des risques

Nous avons vu les différents traitements antirétroviraux ainsi que leurs effets indésirables principaux, qui diffèrent selon la classe et aussi selon la génération de la molécule. En fonction des risques présentés par le patient, il est ainsi possible d'adapter le traitement afin de les limiter.

3.1.3.1. Personnes à risque cardiovasculaire élevé⁽²⁴⁾

En France, en cas de dyslipidémie, il est recommandé de modifier le traitement antirétroviral en remplaçant l'IP/r ou l'éfavirenz par un INNTI moins délétère sur le bilan lipidique (névirapine, étravirine, rilpivirine) ou par le raltégravir.

L'IP/r peut également être remplacé par un IP/r peu perturbateur des lipides (atazanavir non boosté ou darunavir).

De plus, en cas de survenue d'un diabète, il est recommandé de remplacer les antirétroviraux favorisant le risque de diabète (IP/r et éfavirenz).

3.1.3.2. Personnes présentant des risques d'insuffisance rénale⁽²⁴⁾

Comme nous l'avons vu, une adaptation posologique et une surveillance de la fonction rénale sont nécessaires avec le TDF si la clairance de la créatinine est entre 30 et 50 mL/min. De plus, il est contre-indiqué chez les personnes présentant une clairance inférieure à 30 mL/min.

Il même recommandé de ne pas initier de traitement avec du TDF chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 80mL/min.

Le TDF peut être remplacé par l'abacavir quand lorsque le DFG devient inférieur à 50 mL/min ou si le patient présente des comorbidités à risque rénal (en l'absence de contre-indications).

Un arrêt des IP/r doit être envisagé en cas de diminution persistante du DFG sans autre étiologie.

En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est nécessaire avec la lamivudine et l'emtricitabine. Les autres traitements (abacavir, éfavirenz, raltégravir, etc.) ne nécessitent pas de modification de posologie.

3.1.3.3. Personnes présentant des facteurs de risque osseux⁽²⁴⁾

Une modification de traitement doit être envisagée chez toute personne présentant des facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fractures. Ces facteurs de risque incluent mais ne se limitent pas à des antécédents de fracture sévère de basse énergie (au niveau de l'humérus, du fémur, des vertèbres ou du bassin), une corticothérapie prolongée, un IMC inférieur à 20 ou un diagnostic d'ostéoporose.

Il est ainsi recommandé de remplacer le TDF par l'abacavir (en l'absence de contre-indications) et/ou de remplacer l'IP/r.

3.1.3.4. Personnes présentant des signes de toxicité hépatique⁽²⁴⁾

Après s'être assuré de l'absence de surdosage d'antirétroviraux potentiellement responsables d'une toxicité hépatique directe, il est recommandé d'envisager une modification du traitement antirétroviral devant une élévation des transaminases.

Ainsi, il est conseillé de remplacer les IP et l'éfavirenz, d'autant plus en présence d'une insulino-résistance, de troubles lipidiques ou d'une stéatose hépatique.

3.2. Une nouvelle pro-drogue du ténofovir : TAF

En 2015, un nouveau médicament antirétroviral a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), Genvoya[®].

Il s'agit d'une association de 4 composés : elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir alafénamide (TAF). L'innovation dans ce médicament est le remplacement du TDF par une autre pro-drogue du ténofovir (Figure 16).

En effet, le TDF est caractérisé par sa toxicité rénale et osseuse. TAF a ainsi été développé en vue de diminuer cette toxicité. Selon le laboratoire, TAF est beaucoup plus stable dans le plasma et est hydrolysé majoritairement dans les lymphocytes alors que le TDF, moins stable, est hydrolysé dans le sang (Figure 17)⁽¹⁶⁵⁾. Ainsi l'exposition systémique au ténofovir est réduite de 90% avec une exposition intracellulaire beaucoup plus importante avec TAF⁽¹⁶⁵⁾.

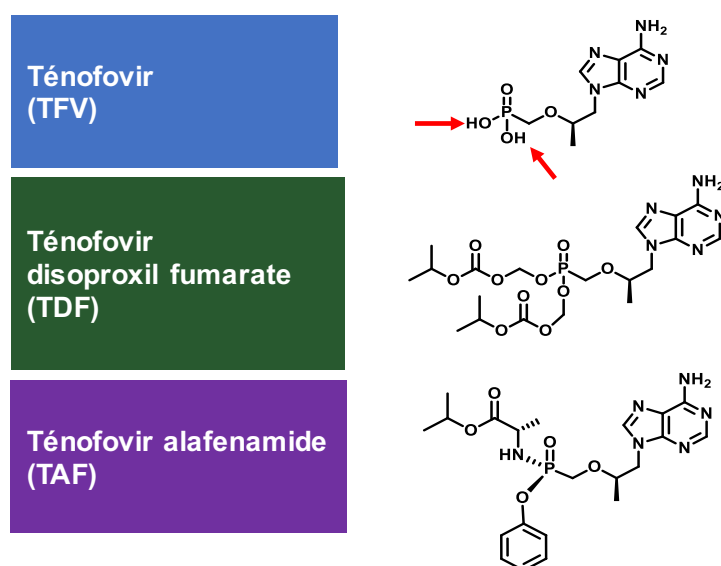


Figure 16 Le ténofovir et ses différentes prodrogues, Sax et al.⁽¹⁶⁶⁾

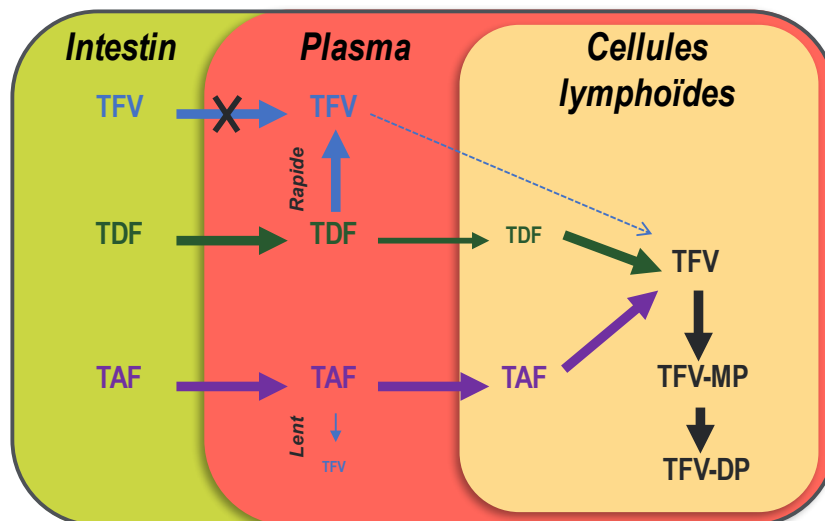


Figure 17 Comparaison de la pénétration cellulaire du TVF en fonction de la prodrogue, Sax et al.⁽¹⁶⁶⁾

Une concentration plasmatique en ténofovir plus réduite permettrait alors de diminuer ses effets sur les reins et les os. Ceci a été démontré dans les essais cliniques menés par le laboratoire en vue d'obtenir l'AMM du produit.

En effet, lors du développement clinique, l'objectif était de démontrer une non-infériorité de Genvoya[®] par rapport à Stribild[®] avec un profil de tolérance rénale et osseuse amélioré. Le programme clinique de phase III a inclus plus de 3500 patients dans 21 pays. Dans toutes les études, Genvoya[®] a montré une efficacité comparable à Stribild[®]⁽¹⁶⁷⁾.

Chez des patients naïfs, après 48 semaines, une diminution plus faible de la DMO était observée chez les patients dans le groupe Genvoya[®] par rapport à Stribild[®] (vertèbres : -1,30 contre -2,36, $p < 0,0001$; hanche : -0,66 contre -2,96, $p < 0,0001$)⁽¹⁶⁵⁾. Il y avait également significativement moins de protéinurie dans le groupe traité par TAF.

Une autre étude a étudié TAF chez des patients présentant une clairance de la créatinine entre 30 et 69 ml/min durant 48 semaines.

Le passage à Genvoya[®] a permis de diminuer la protéinurie de 47 à 13% et l'albuminurie de 55 à 22% chez les patients dont le traitement précédent contenait du TDF(168). Dans ce même groupe, une augmentation de la DMO de +1,85% au niveau de la hanche ($p<0,001$) et +2,95% au niveau vertébral ($p<0,001$) a été observée⁽¹⁶⁸⁾. Même si le traitement initial des participants ne contenait pas de TDF, la protéinurie et l'albuminurie était aussi diminuée et une augmentation de la DMO était également observée avec Genvoya[®]. Ainsi 22% et 37% des participants avaient un gain de DMO de plus de 3% après 48 semaines de traitement avec TAF (Figure 18)⁽¹⁶⁹⁾.

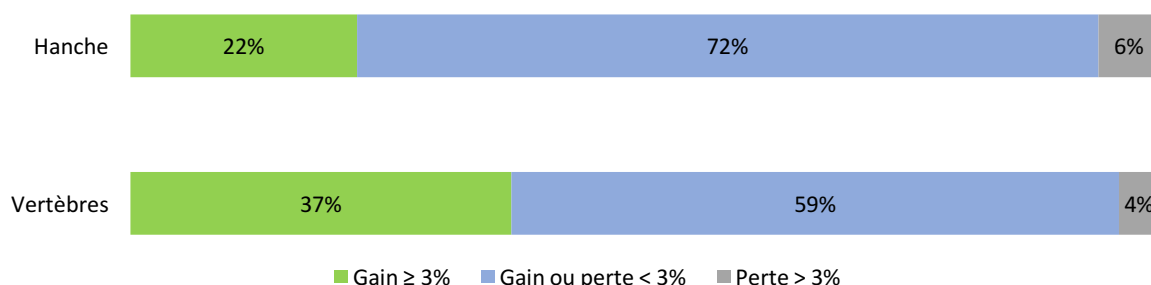


Figure 18 Évolution de la DMO chez des patients traités par Genvoya[®] (résultats à la semaine 48), adapté de Pozniak et al.(169)

Les données à la semaine 96 ontrent également des résultats favorables pour TAF au niveau rénal et osseux⁽¹⁷⁰⁾.

Le ténofovir alafénamide semble donc être une pro-drogue intéressante afin de diminuer les effets indésirables du TDF. En effet, alors que les produits contenant du TDF sont contre-indiqués chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min, Genvoya[®] est lui seulement contre-indiqué chez ceux dont la clairance est inférieure à 30 ml/min.

Néanmoins, nous ne possédons pour l'instant que des données issues des essais cliniques. Il sera donc intéressant de voir ce qui est observé une fois que le médicament sera disponible sur le marché et que des données de vie réelle seront obtenues.

3.3. Modification du mode de vie

Le mode de vie est un facteur très important afin de limiter le développement de comorbidités.

L'arrêt du tabac, une alimentation variée et équilibrée, une consommation modérée d'alcool et une activité sportive sont bien sûr recommandés pour tout le monde. Mais un mode de vie plus sain est d'autant plus conseillé chez les PVVIH que cela permet de compenser en partie les effets négatifs du VIH et des traitements antirétroviraux pris au long cours sur l'organisme.

Il s'agit du premier mode de prévention afin de réduire le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète et de cancers.

Plusieurs associations françaises de lutte contre le SIDA ont publié des guides à l'attention des PVVIH pour les inciter à adopter un mode de vie plus sain.

Le guide « Vie positive », publié par l'association AIDES, possède un chapitre « Je prends de soin de moi » où sont proposés des conseils pour manger mieux, pour se mettre au sport, pour arrêter de fumer...⁽¹⁷¹⁾.

En 2015, l'association Actif Santé a édité un livret de recettes « 14 menus diététiques à destination des personnes vivant avec le VIH »⁽¹⁷²⁾.

Les conseils nutritionnels et la promotion du sport, auparavant disponibles en annexes des recommandations de l'EACS, font maintenant partie intégrante des recommandations depuis 2013.

Aux Etats-Unis, une étude est en cours afin d'étudier l'impact de l'activité physique sur le vieillissement des PVVIH⁽¹⁷³⁾. Le critère de jugement principal est l'évolution du score au test SPPB (*Short Physical Performance Battery*) qui est la somme de trois tests (tests d'équilibre, de vitesse de marche et de lever de chaise). Les critères de jugements secondaires sont les changements du taux d'IGF-1 (*inuline growth factor-1*), d'IL-6 et des récepteurs solubles du TNF. Les résultats devraient être connus en 2018.

On voit donc que l'incitation vers un mode de vie plus sain s'inscrit maintenant dans la prise en charge globale des PVVIH.

Enfin, un autre facteur ayant un impact sur la santé des PVVIH est la consommation de drogues. Selon l'OMS, environ 16 millions de personnes s'injectent des drogues dans le monde et 3 millions d'entre elles vivent avec le VIH⁽¹⁷⁴⁾. L'injection de drogues par voie intraveineuse est mode de contamination pour le VIH mais également d'autres virus notamment celui du VHC. La co-infection VIH/VHC augmente le risque de développer une insuffisance hépatique⁽²³⁾. Il est donc important d'informer les patients sur ces sujets et discuter des solutions possibles (seringues stérile disponibles en pharmacie, traitement de la dépendance, etc.).

Conclusion

Grace à la disponibilité de traitement efficaces, il a été constaté une augmentation de l'âge moyen des PVVIH, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique.

Malheureusement, bien que ces personnes soient contrôlées virologiquement et aient un statut immunitaire correct, le vieillissement est plus précoce que chez les personnes non infectées. Les reins, le foie, les os, le cœur, le cerveau, les os : tous ces organes vitaux peuvent être affectés. Plusieurs mécanismes sont mis en jeu et tous ne sont pas encore élucidés, mais une modification du mode de vie (tabac, alcool, drogues, activité physique) est un facteur important afin de limiter le développement de ces comorbidités.

Un traitement curatif semble donc être la seule solution afin d'éliminer complètement le virus de l'organisme et d'éviter la prise quotidienne à vie de médicaments ayant de nombreux effets secondaires. Plusieurs laboratoires essaient de développer ce traitement qui pourra guérir l'infection par le VIH, mais celui-ci ne sera certainement pas commercialisé avant quelques dizaines d'années.

Il est donc important de diagnostiquer ces comorbidités rapidement chez ces PVVIH, afin de les prendre en charge (hypocholestérolémiant, biphosphonates, etc.), d'adapter le traitement pour limiter leur développement et d'inciter les PVVIH à changer leur mode de vie, notamment avec l'arrêt du tabac.

Références

1. Costagliola D. Demographics of HIV and aging: Curr Opin HIV AIDS. juill 2014;9(4):294-301.
2. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, Da Costa C, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003-2013. BEH. mars 2015;9-10:152-61.
3. Institut de Veille Sanitaire. Infection par le VIH/SIDA et les IST. Point épidémiologique du 23 novembre 2015. [Internet]. 2015 [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-SIDA-et-les-IST.-Point-epidemiologique-du-23-novembre-2015>
4. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and Infectious Diseases: Workshop on HIV Infection and Aging: What Is Known and Future Research Directions. Clin Infect Dis. 15 août 2008;47(4):542-53.
5. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 1 déc 2011;53(11):1130-9.
6. Lucas É, Cazein F, Brunet S, Thierry D, Pillonel J. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance. BEH. janv 2012;46-47:533-7.
7. Inserm. VIH et sida [Internet]. 2014 [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vih-et-sida>
8. Robert J. Pratt. HIV & AIDS, 5Ed: a foundation for nursing and healthcare practice. CRC Press; 2003. 481 p.
9. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. Nat Rev Microbiol. 16 mars 2012;10(4):279-90.
10. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Modes de transmission et mesures préventives contre le VIH [Internet]. [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/vih-sida/moyens-preventifs-et-traitements-contre-le-vih-sida/article/modes-de-transmission-et-mesures-preventives-contre-le-vih>
11. HIV, the basics - Stages of HIV infection [Internet]. [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.aidsmap.com/Stages-of-HIV-infection/page/1254900>
12. VIH / Sida [Internet]. Institut Pasteur. [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/vih-sida>

13. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children [Internet]. 2007 [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/>
14. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome [Internet]. 1993 [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
15. Institut de Veille Sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. 1993 [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/1993/11/beh_11_1993.pdf
16. Sida Info Service. Ces tests sont-ils vraiment fiables ? [Internet]. 2011 [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/?Ces-tests-sont-ils-vraiment>
17. Sida Info Service. TROD ou Test de dépistage rapide du VIH [Internet]. 2015 [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/?TROD-ou-Test-de-depistage-rapide>
18. Sida Info Service. Les autotests VIH sont là ! [Internet]. 2015 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/?Les-autotests-VIH-arrivent-le-15,5004>
19. ONUSIDA. Le sida en chiffres 2015 [Internet]. [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015
20. Recommandations du groupe d'experts pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : rapport 2013. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS [Internet]. 2013 [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
21. ONUSIDA. 90-90-90: Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida [Internet]. [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/90-90-90>
22. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Stages of Care [Internet]. 2014 [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/media/dpk/2014/dpk-vs-HIV-stages.html>
23. Recommandations du groupe d'experts pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : actualisation 2014 du rapport 2013. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS [Internet]. 2014 [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf

24. Recommandations du groupe d'experts pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : actualisation 2015 du rapport 2013. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS [Internet]. 2015 [cité 12 mai 2015]. Disponible sur: http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisation2015.pdf
25. Goldschmidt V, Marquet R. Primer unblocking by HIV-1 reverse transcriptase and resistance to nucleoside RT inhibitors (NRTIs). *Int J Biochem Cell Biol.* sept 2004;36(9):1687-705.
26. White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect.* 1 juin 2001;77(3):158-73.
27. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Ziagen® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000252/WC500050343.pdf
28. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccard F. Abacavir and Cardiovascular Risk: Reviewing the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep.* août 2010;7(3):127-33.
29. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Epivir® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf
30. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Emtriva® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000533/WC500055586.pdf
31. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Viread® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
32. Sluis-Cremer N, Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Res.* juin 2008;134(1-2):147-56.
33. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Sustiva® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf
34. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Edurant® [Internet]. 2014 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf

35. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *The Lancet*. juill 2011;378(9787):238-46.
36. Adamson CS, Adamson CS. Protease-Mediated Maturation of HIV: Inhibitors of Protease and the Maturation Process, Protease-Mediated Maturation of HIV: Inhibitors of Protease and the Maturation Process. *Mol Biol Int Mol Biol Int*. 25 juill 2012;2012, 2012:e604261.
37. Worm SW, Lundgren JD. The metabolic syndrome in HIV. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. juin 2011;25(3):479-86.
38. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Reyataz® [Internet]. 2014 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf
39. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Prezista® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
40. Marchand C, Maddali K, Metifiot M, Pommier Y. HIV-1 IN Inhibitors: 2010 Update and Perspectives. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(11):1016-37.
41. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Isentress® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf
42. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Stribild® [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002574/WC500144272.pdf
43. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Tivicay® [Internet]. 2015. Disponible sur: www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf. Consulté le 14 novembre 2015
44. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet*. juill 2008;372(9635):293-9.
45. Palella Jr FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):27-34.

46. ONUSIDA. How AIDS changed everything — MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response [Internet]. [cité 20 mars 2016]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf
47. Bhaskaran K. Changes in the Risk of Death After HIV Seroconversion Compared With Mortality in the General Population. *JAMA*. 2 juill 2008;300(1):51.
48. Legarth RA, Ahlström MG, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Long-Term Mortality in HIV-Infected Individuals 50 Years or Older: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. févr 2016;71(2):213-8.
49. van Sighem A, Gras L, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals: *AIDS*. juin 2010;24(10):1527-35.
50. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 sept 2007;46(1):72-7.
51. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):810-8.
52. Roussillon C, Hénard S, Hardel L, Rosenthal E, Aouba A, Bonnet F, et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. *BEH*. déc 2012;46-47:541-5.
53. Schouten J. Comorbidity and ageing with HIV A prospective comparative cohort study. XIX International AIDS Conference; 2012 juill; Washington DC.
54. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis*. 1 déc 2011;53(11):1120-6.
55. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The « Mortalité 2000 and 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 août 2008;48(5):590-8.
56. Islam F, Wu J, Jansson J, Wilson D. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 1 sept 2012;13(8):453-68.
57. Freiberg MS, Chang CH, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 22 avr 2013;173(8):614-22.

58. Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? *World J Cardiol.* 26 oct 2015;7(10):633-44.
59. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2007;92(7):2506-12.
60. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2007;44(12):1625-31.
61. 16th F, Blog, 2015, Comments U. Experts reassert value of AHA/ACC risk calculator after study finds it overestimates heart risk [Internet]. News on Heart.org. [cité 3 déc 2015]. Disponible sur: <http://blog.heart.org/experts-reassert-value-of-ahaacc-risk-calculator/>
62. Regan S, Melgs JB, Massaro J, d'Agostino R, Grinspoon SK, Triant VA. Evaluation of the ACC/AHA CVD Risk Prediction Algorithm Among HIV-Infected Patients. In Seattle; 2015. Disponible sur: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/751.pdf>
63. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 16 avr 2015;2047487315579291.
64. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 1 janv 2016;23(2):214-23.
65. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 1 juin 2014;35(21):1373-81.
66. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Møller N. Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now? *Curr HIV/AIDS Rep.* déc 2015;12(4):375-87.
67. Cropsey KL, Hendricks PS, Jardin B, Clark CB, Katiyar N, Willig J, et al. A Pilot Study of Screening, Brief Intervention, and Referral for Treatment (SBIRT) in Non-Treatment Seeking Smokers with HIV. *Addict Behav.* oct 2013;38(10):2541-6.
68. Bénard 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* avr 2006;10(4):378-83.

69. Tabac Info Service. Chiffres du tabac [Internet]. Disponible sur: <http://www.tabac-info-service.fr/Vos-questions-Nos-reponses/Chiffres-du-tabac>
70. VIH : complications et comorbidités. John Libbey Eurotext; 178 p.
71. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS Lond Engl*. 23 mai 2003;17(8):1179-93.
72. Thompson-Paul A, Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Hart R, Chmiel JS, et al. Cardiovascular Disease Risk Prediction in the HIV Outpatient Study (HOPS). In Seattle; 2015 [cité 15 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/747.pdf>
73. Flexor G, Zucman D, Berthé H, Meier F, Force G, Greder-Belan A, et al. Vieillesse et infection par le VIH : suivi de 149 patients âgés de plus de 60 ans infectés par le VIH (COREVIH* Île-de-France Ouest). *Presse Médicale*. mai 2013;42(5):e145-52.
74. Melzi S, Carenzi L, Cossu MV, Passerini S, Capetti A, Rizzardini G, et al. Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk in HIV-1 Infection and HAART: Present and Future Problems, Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk in HIV-1 Infection and HAART: Present and Future Problems. *Cholest Cholest*. 31 oct 2010;2010, 2010:e271504.
75. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondó PHC. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Médica Bras*. mars 2013;59(2):186-98.
76. Araujo S, Bañón S, Machuca I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. *Eur J Endocrinol*. 1 nov 2014;171(5):545-54.
77. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Regnault N. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives. *BEH*. nov 2015;34-35:619-25.
78. Capeau J, Caron M, Vigouroux C, Cervera P, Kim M, Maachi M, et al. Les lipodystrophies secondaires aux traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH. *MS Médecine Sci*. 2006;22(5):531-6.
79. Domingo P, Estrada V, López-Aldeguer J, Villaroya F, Martínez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev*. juin 2012;14(2):112-23.
80. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 20 sept 2011;11:246.

81. Paula AA, Falcão MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1):32.
82. Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006–2007). *Int J Public Health.* déc 2013;58(6):855–64.
83. D:A:D Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A d'Arminio, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 26 avr 2007;356(17):1723–35.
84. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet Lond Engl.* 26 avr 2008;371(9622):1417–26.
85. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med.* févr 2010;11(2):130–6.
86. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 26 juill 2010;170(14):1228–38.
87. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med.* 30 nov 2006;355(22):2283–96.
88. Hanna DB, Post WS, Deal JA, Hodis HN, Jacobson LP, Mack WJ, et al. HIV Infection Is Associated With Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Clin Infect Dis.* 22 avr 2015;civ325.
89. Grunfeld C, Delaney JAC, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS Lond Engl.* 10 sept 2009;23(14):1841–9.
90. Lyons A et al. Is HIV infection duration association with myocardial infarctions? 15th European AIDS Conference; 2015 oct; Barcelona.
91. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 16 mars 2005;97(6):425–32.

92. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 1 juill 2008;123(1):187-94.
93. 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. *The Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
94. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Katzenstein T, Johansen IS, Pedersen G, et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population: Cervical cancer in women living with HIV. *HIV Med*. janv 2016;17(1):7-17.
95. Lanoy E, Spano J-P, Bonnet F, Boué F, Cadranel J, Carcelain G. Cancers chez les patients infectés par le VIH en France en 2006 : l'étude OncoVIH. *BEH*. déc 2008;45-46:443-7.
96. Nguyen ML, Sumbry A, Reddy D, Harvey K, Gunthel C, Tsui C, et al. Earlier age at cancer diagnosis and increased incidence of non-AIDS defining cancers in patients with advanced HIV infection. In Vienna; 2010.
97. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, Jing Y, Althoff KN, D'Souza G, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 6 oct 2015;163(7):507.
98. Chawki S, Ploussard G, Montlahuc C, Verine J, Mongiat-Artus P, Desgrandchamps F, et al. Bladder Cancer in HIV-infected Adults: An Emerging Issue? Case-Reports and Systematic Review. Apetrei C, éditeur. *PLOS ONE*. 7 déc 2015;10(12):e0144237.
99. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 nov 2014;59(9):e96-138.
100. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of Cancer Risk among U.S. Solid Organ Transplant Recipients: The Transplant Cancer Match Study. *Jama*. 2 nov 2011;306(17):1891-901.
101. Muller K, Kazimiroff J, Fatahzadeh M, Smith RV, Wiltz M, Polanco J, et al. Oral Human Papillomavirus and Oral Lesions In HIV-positive and HIV-negative Dental Patients. *J Infect Dis*. 13 févr 2015;jiv080.
102. Sigel K, Crothers K, Gordon K, Brown S. CD4 measures as predictors of lung cancer risk and prognosis. In Seattle; 2015. Disponible sur: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/728.pdf>
103. Althoff K, Gange SJ, Achenbach CJ. Smoking Outweighs HIV-Related Risk Factors for Non-AIDS-Defining Cancers. In 2015. Disponible sur:

<http://www.croiconference.org/sessions/smoking-outweighs-hiv-related-risk-factors-non-aids-defining-cancers>

104. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, London AS, Caetano R, Burnam MA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol*. mars 2002;63(2):179-86.
105. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS Lond Engl*. 28 févr 2006;20(4):561-5.
106. Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E, Roe J, Campbell LJ, Bansil L, et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS Lond Engl*. 10 sept 2010;24(14):2239-44.
107. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. oct 2010;55(2):262-70.
108. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients: *AIDS*. juill 2010;24(11):1667-78.
109. Déti EK, Thiébaud R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med*. mai 2010;11(5):308-17.
110. Morlat P, Vivot A, Vandenhende M-A, Dauchy F-A, Asselineau J, Déti E, et al. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004-2012. *PLoS ONE* [Internet]. 12 juin 2013 [cité 7 janv 2016];8(6). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680439/>
111. Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique de l'adulte - Parcours de soins [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506285/fr/maladie-renale-chronique-de-l-adulte-parcours-de-soins
112. Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic Kidney Disease Incidence, and Progression to End-Stage Renal Disease, in HIV-Infected Individuals: A Tale of Two Races. *J Infect Dis*. 1 juin 2008;197(11):1548-57.
113. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of Chronic Kidney Disease in an Urban HIV Infected Population: *Am J Med Sci*. févr 2008;335(2):89-94.

114. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System - United States [Internet]. 2012 [cité 1 juill 2016]. Disponible sur: <https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?QNum=Q8>
115. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:234.
116. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function: the D:A:D Study. *J Infect Dis*. 1 mai 2013;207(9):1359-69.
117. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, Bagnis CI, Tack I, Cabié A, et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juill 2011;6(7):1700-7.
118. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection. *AIDS Lond Engl*. 24 avr 2012;26(7):867-75.
119. Flandre P, Pugliese P, Allavena C, Bagnis CI, Cuzin L, Dat'AIDS study Group. Does first line anti-retroviral regimen impact risk for chronic kidney disease whatever the risk-group? *AIDS Lond Engl*. 17 févr 2016;
120. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Res Treat [Internet]*. 2011 [cité 9 janv 2016];2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119412/>
121. Ando M, Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol*. 6 juill 2015;4(3):388-95.
122. Bretagnol A, Barbier F. Défaillance rénale chez le patient infecté par le VIH. *Réanimation*. 1 nov 2015;24(6):636-47.
123. Collège français des enseignants en rhumatologie. Item 56 : Ostéoporose [Internet]. 2011 [cité 16 janv 2016]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato4/site/html/cours.pdf>
124. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected *Versus* Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2008;93(9):3499-504.
125. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS Lond Engl*. 14 nov 2006;20(17):2165-74.

126. Hansen A-BE, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: a Danish population-based cohort study. *AIDS*. janv 2012;26(3):285-93.
127. Escota GV, Mondy K, Bush T, Conley L, Brooks JT, Önen N, et al. High Prevalence of Low Bone Mineral Density and Substantial Bone Loss over 4 Years Among HIV-Infected Persons in the Era of Modern Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. janv 2016;32(1):59-67.
128. Société Française de Rhumatologie. L'ostéoporose : comment évolue la masse osseuse au cours de la vie? [Internet]. 2005 [cité 16 janv 2016]. Disponible sur: http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/B3_masse_osseuse.asp
129. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS Lond Engl*. 31 juill 2009;23(12):1519-29.
130. Hernandez-Vallejo SJ, Beaupere C, Larghero J, Capeau J, Lagathu C. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin. *Aging Cell*. déc 2013;12(6):955-65.
131. Walker Harris V, Brown TT. Bone Loss in the HIV-Infected Patient: Evidence, Clinical Implications, and Treatment Strategies. *J Infect Dis*. 1 juin 2012;205(Suppl 3):S391-8.
132. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, Wallet C, Gerstoft J, Russell C, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *Lancet HIV*. nov 2015;2(11):e464-73.
133. Grant P, Kitch D, Brown T. Long-term bone mineral density changes in antiretroviral-treated HIV-infected individuals. In Vancouver; 2015.
134. Hileman CO, Labatto DE, Storer NJ, Tangpricha V, McComsey GA. Is Bone Loss Linked to Chronic Inflammation in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Adults? A 48 Week Matched Cohort Study. *AIDS Lond Engl*. 31 juill 2014;28(12):1759-67.
135. Beaupere C, Garcia M, Larghero J, Fève B, Capeau J, Lagathu C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging Cell*. août 2015;14(4):534-46.
136. Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. Hepatic Steatosis in HIV: A Prospective Study in Patients without Viral Hepatitis, Diabetes, or Alcohol Abuse. *J Clin Gastroenterol*. févr 2013;47(2):182-7.

137. Mohr R, Schierwagen R, Schwarze-Zander C, Boesecke C, Wasmuth J-C, Trebicka J, et al. Liver Fibrosis in HIV Patients Receiving a Modern cART: Which Factors Play a Role? *Medicine (Baltimore)*. déc 2015;94(50):e2127.
138. Towner WJ, Xu L, Leyden WA, Horberg MA, Chao CR, Tang B, et al. The Effect of HIV Infection, Immunodeficiency, and Antiretroviral Therapy on the Risk of Hepatic Dysfunction: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. juill 2012;60(3):321-7.
139. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *J Hepatol*. oct 2012;57(4):743-51.
140. Rivero-Juárez A, Camacho A, Merchante N, Pérez-Camacho I, Macias J, Ortiz-Garcia C, et al. Incidence of Liver Damage of Uncertain Origin in HIV Patients Not Co-Infected with HCV/HBV. *PLoS ONE*. 18 juill 2013;8(7):e68953.
141. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, Asher D, Campin R, Medina S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 avr 2009;50(5):464-73.
142. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juill 2008;47(2):250-7.
143. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2010;28(1):155-61.
144. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 19 sept 2014;349(sep19 15):g4596-g4596.
145. Acharya C, Dharel N, Sterling RK. Chronic Liver Disease in the Human Immunodeficiency Virus Patient. *Clin Liver Dis*. févr 2015;19(1):1-22.
146. Glässner A, Eisenhardt M, Kokordelis P, Krämer B, Wolter F, Nischalke HD, et al. Impaired CD4⁺ T cell stimulation of NK cell anti-fibrotic activity may contribute to accelerated liver fibrosis progression in HIV/HCV patients. *J Hepatol*. sept 2013;59(3):427-33.
147. Sherman KE, Rockstroh J, Thomas D. Human immunodeficiency virus and liver disease: An update. *Hepatology*. 1 déc 2015;62(6):1871-82.
148. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 30 oct 2007;69(18):1789-99.
149. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):976-86.

150. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology*. 7 déc 2010;75(23):2087-96.
151. Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, Krentz HB, Hoke A, Gill MJ, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. *Neurology*. 28 sept 2010;75(13):1150-8.
152. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System. *Arch Neurol*. janv 2008;65(1):65-70.
153. Rourke SB et al. Asymptomatic neurocognitive impairment (ANI) is associated with progression to symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in people with HIV: results from the Ontario HIV Treatment Network (OHTN) cohort study. In Vancouver; 2015.
154. Grant I, Franklin DR, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 10 juin 2014;82(23):2055-62.
155. Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun*. mars 2015;45:1-12.
156. Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, et al. Aging with HIV infection: A journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. nov 2014;162(1):329-33.
157. Heyn H, Li N, Ferreira HJ, Moran S, Pisano DG, Gomez A, et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci*. 26 juin 2012;109(26):10522-7.
158. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115.
159. Horvath S, Levine AJ. HIV-1 Infection Accelerates Age According to the Epigenetic Clock. *J Infect Dis*. 15 nov 2015;212(10):1563-73.
160. Levine AJ, Quach A, Moore DJ, Achim CL, Soontornniyomkij V, Masliah E, et al. Accelerated epigenetic aging in brain is associated with pre-mortem HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*. 21 déc 2015;1-10.
161. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 27 août 2015;373(9):795-807.
162. British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with ART [Internet]. 2015. Disponible sur:

<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>

163. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_rev-20151221.pdf
164. Pilcher C et al. Providing same day, observed ART to newly diagnosed HIV+ outpatients is associated with improved virologic suppression. In Vancouver; 2015.
165. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. juin 2015;385(9987):2606-15.
166. Sax P, Saag M, Yin M, Post F, Oka S. Renal and Bone Safety of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate. In Seattle; 2015.
167. European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Genvoya® [Internet]. 2015 [cité 13 févr 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf
168. Gupta SK et al. Subjects with renal impairment switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide have improved renal and bone safety through 48 weeks. IAS; 2015 juill; Vancouver.
169. Pozniak A, Arribas J, Gupta SK, Post FA, Avihingsanon A. Safety of Tenofovir Alafenamide in Renal Impairment. In: Seattle. 2015.
170. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 29 janv 2016;
171. AIDES. Vie positive [Internet]. 2013 [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: http://www.aides.org/download.php?filepath=/sites/default/files/doc/GUIDE%20VIE%20POSITIVE_BD.pdf
172. Camdeborde Y, Lecerf J-M. 14 menus diététiques à destination des personnes vivant avec le VIH [Internet]. 2015 [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: http://actifsante.org/documents_pdf/Livre_Menus_v3.pdf
173. Choices NHS. HIV And AIDS - Clinical trial details - NHS Choices [Internet]. 2011 [cité 13 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.nhs.uk/Conditions/HIV/Pages/clinical-trial->

details.aspx?TrialId=NCT02404792&Condition=HIV%20and%20AIDS&pn=169
&Rec=0&CT=0

174. OMS | VIH et consommateurs de drogues par injection [Internet]. WHO. [cité 27 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/topics/idu/about/fr/>

Annexes

Annexe 1 Classification en stades cliniques par l'OMS

Stade clinique 1	- Asymptomatique - Adénopathie généralisée persistante
Stade clinique 2	- Perte de poids <10 % du poids corporel - Atteintes cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire) - Infection herpétique au cours des cinq dernières années - Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne)
Stade clinique 3	- Perte de poids >10 % du poids corporel - Diarrhée chronique inexpliquée >1 mois - Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou permanente) >1 mois - Candidose buccale (muguet) - Leucoplasie chevelue de la langue - Tuberculose pulmonaire au cours de l'année passée - Infections bactériennes graves (à savoir pneumonie, pyomyosite)
Stade clinique 4	- Syndrome cachectique du SIDA - Pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i> - Toxoplasmose cérébrale - Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée >1 mois 18. - Cryptococcose extrapulmonaire - Cytomégalovirose avec atteinte organique autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire - Infection herpétique, cutanéomuqueuse >1 mois, ou viscérale quelle que soit sa durée - Leucoencéphalopathie multifocale progressive

	- Toute mycose endémique généralisée (histoplasmoses, coccidioidomycose) - Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons - Mycobactériose atypique généralisée - Septicémie à <i>Salmonella</i> non typhoïdique - Tuberculose extrapulmonaire - Lymphome - Sarcome de Kaposi - Encéphalopathie à VIH
--	---

Annexe 2 Classification de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents par le CDC

Classification clinique de l'infection par le VIH

Catégorie A	- Infection VIH asymptomatique - Lymphadénopathie persistante généralisée - Primo-infection symptomatique Stade clinique 1 de l'OMS
Catégorie B	Manifestations cliniques ne faisant pas partie de la catégorie C et : - liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire - ayant une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée Stades cliniques 2 et 3 de l'OMS
Catégorie C	SIDA de l'adulte et de l'adolescent - infections opportunistes - syndrome cachectique - encéphalopathie par le VIH - néoplasies : sarcome de Kaposi, lymphome non hodgkinien, cancer invasif du col de l'utérus Stade clinique 4 de l'OMS

Classification clinique et biologique de l'infection par le VIH

Nombre de lymphocytes CD4/mm ³ (% de CD4 par rapport au nombre de lymphocytes totaux)	A	B	C SIDA
≥ 500 (29%)	A1	B1	C1*
200-499 (14-28%)	A2	B2	C2*
< 200 (< 14%)	A3*	B3*	C3*

**Définition du SIDA aux États-Unis*

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : Pillet Coline, Marie

Titre de la thèse : Comorbidités et vieillissement précoce des personnes vivant avec le VIH dans les pays industrialisés en 2016

Résumé de la thèse :

Depuis l'apparition des antirétroviraux hautement actifs, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est devenue une maladie chronique, alors qu'elle était synonyme de mort au début de l'épidémie dans les années 80. L'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a beaucoup augmenté grâce au développement de ces nouveaux traitements. Pourtant ces personnes développent plus de comorbidités que les reste de la population et plus précocement. Ainsi une prévalence plus élevée de maladies cardiovasculaires, de cancers, d'insuffisance rénale, d'ostéoporose, de troubles hépatiques et de complications neurologiques est retrouvée chez les PVVIH par rapport à la population générale. Une modification de la prise en charge, une amélioration du mode de vie et le développement de traitements moins toxiques sont des voies possibles afin de réduire de vieillissement précoce des PVVIH.

MOTS CLÉS

VIH – COMORBIDITÉS – VIEILLISSEMENT - ANTIRETROVIRAUX

JURY

PRÉSIDENT

M. Jean-Michel ROBERT

Professeur de chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS :

Mme Virginie FERRÉ

Professeur de Virologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Dr Clotilde ALLAVENA

Médecin du Service de Maladies Infectieuses, CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 41 route de Ste Anne, 56330 Pluvigner