



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Eliette JEANMAIRE

le 05 octobre 2012

**Mortalité dans la cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE :
Causes principales de décès et évolution de leur incidence
chez les patients infectés par le VIH**

Examineurs de la thèse :

M. Thierry MAY	Professeur	Président
Mme Catherine LEPORT	Professeur	}
M. Christian RABAUD	Professeur	}
Mme Sandrine HENARD	Docteur	}

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÈNÈ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitisation études para-médicales » :	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques » :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale » :	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Asseseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-
VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymond SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteur Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))
Docteur Lina BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN
4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Marnah Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1986)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indolenapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Mario LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Thierry May

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre soutien
dans l'élaboration de cette thèse.*

*Lors de mes passages dans votre service,
j'ai pu apprécier votre accueil, votre disponibilité et la qualité de vos enseignements.*

Veillez accepter mes remerciements et soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Catherine LEPORT

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous me faites le grand honneur de juger ce travail.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez exprimé pour ce sujet.

Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

L'intérêt que vous m'avez témoigné en m'associant à l'activité de recherche du service m'a beaucoup aidé dans mon apprentissage.

J'ai été sensible à votre grande disponibilité et à vos qualités humaines.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Sandrine HENARD

Tu as accepté de juger ce travail pour mon plus grand honneur.

*Je te remercie de m'avoir épaulée au cours de ces quatre dernières années.
Tu m'as suivie avec beaucoup de bienveillance et de disponibilité.*

*Merci pour tes conseils avisés tout au long de l'élaboration
et de la rédaction de cette thèse.*

*Puisse ce travail être le reflet de mon profond respect, de ma gratitude
et de toute ma sympathie.*

A la mémoire de mon Papa

*Qui m'a toujours soutenue et encouragée dans ce que j'entreprenais
et qui m'a appris le goût du travail, la rigueur et la persévérance.*

*A lui aussi, qui sur des airs de jazz et de rock and roll,
en parfait danseur et « déconneur » qu'il était,
s'est attaché à me transmettre un état d'esprit fait de projets,
de « Carpe Diem » et de « PPP » (« Pensées Positives Permanentes »).*

Il était mon complice et confident ; à présent, il est ma force.

Pas un jour ne passe sans que je ne pense à lui.

Tous mes remerciements

A toutes les personnes qui m'ont aidée pour mener à bien ce travail, et particulièrement

A Monsieur le Professeur Vincent Lemoing

A Madame Valérie Journot

A Madame Audrey Taieb

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez exprimé pour ce travail et de vos conseils au cours de nos différentes rencontres.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat, dans les différents services et qui m'ont appris beaucoup plus que des connaissances techniques.

A l'équipe de la CIRE Est, un immense merci pour votre accueil, vos connaissances et vos nombreuses qualités humaines.

Au Service d'épidémiologie, recherche clinique et évaluation du CHU de Nancy et surtout au Dr Empereur et au Dr Latarche pour leur encadrement, leurs connaissances et leur disponibilité.

Au Service du DIM du CAV, pour leur accueil et leur gentillesse avec des pensées particulières pour le Dr Emmanuel Desandes et Valentin Harter, qui m'ont encadrée, aidée et soutenue lors de mon Master.

A l'équipe du service de Maladies infectieuses et tropicales, pour votre accueil et avec qui j'ai tant appris. J'adresse une pensée toute particulière au Dr Lorraine Letranchant, ainsi qu'au Dr Vincent Gendrin pour m'avoir fait partager leur expérience, leur rigueur et leur enseignement.

A l'équipe du service de Bactériologie, pour votre bonne humeur et vos qualités humaines. Des pensées toutes particulières au Dr Nejla Aissa pour toute la passion, la rigueur et la disponibilité dont elle fait preuve, ainsi qu'à toute l'équipe de la pièce de « la Tour » pour leurs connaissances techniques mais aussi leurs qualités humaines, leur écoute, et leur soutien au cours de ce semestre.

A l'équipe du service de Réanimation Médicale Central, en souvenir d'un semestre inoubliable ! Ce fut un réel plaisir d'apprendre à vos côtés. Merci pour votre accueil, votre confiance et votre disponibilité.

A ma Maman, pour son amour, sa présence et son soutien indéfectible durant toutes ces années et qui m'ont permis d'y croire et d'avancer.

A Oriane et Arthur, pour leur présence et leur complicité, mais aussi pour leur patience envers mon humeur parfois mordante dans les moments difficiles.

A ma grand-mère Maman Nicole, pour son amour et parce que je sais que je serai toujours la « bonne gueule » ou le « petit cœur de beurre » de quelqu'un. Comment ne pas évoquer Papa Jean, bien qu'il ne soit malheureusement plus là.

A mes grands parents Maïthé et Papy Bernard, avec toute mon affection.

Pour mes oncles, tantes, cousins, cousines, ainsi que les valeurs ajoutées qui se reconnaîtront. Pour Guillaume et Laure-Anne et leur accueil toujours chaleureux lors de mes semaines de cours sur Paris.

A Marie et Nicolas, qui m'avaient cité George Eliot : « Medical professions might be the finest in the world, presenting the most perfect interchange between science and art, offering direct alliance between intellectual concept and the social good. »; et parce que je serai toujours un peu leur « poulette de luxe ».

Pour les « filles » et leur accueil toujours chaleureux dans la maison du bonheur, qui permet de recharger les batteries et de se « ré-odyliser » !

A Dorothee, la sœur que j'ai choisie ! « Le monde est dur oh si dur et tu passes par là, entre ses murs, cœur pur tout change avec toi. Quand la vie me trahit ici, toi tu restes droit(e), comme un repère une lumière, si je pouvais te rendre un jour un peu de ce que je te dois. ». (Michael Jones, Le Frère que j'ai choisi)

A Valérie, avec toute mon amitié. Tu sais combien les marches qui menèrent à l'aboutissement de ces études ne furent pas tous les jours faciles. Côte à côte depuis la Terminale, tu es toujours là.

A Marianne, parce que toutes ces années de joie mais aussi ces moments difficiles ont soudé notre amitié. Merci aussi pour ton humour sans faille. Prête à lâcher les chiens aujourd'hui et dans les années à venir ?

A Lidiana, Olivier, Sandrine et Stéphanie, merci pour toutes ces années ensemble à user nos fonds de culotte sur les bancs de la fac ou lors des confs, pas toujours très confortables mais qui me font et feront tant de beaux souvenirs dans l'avenir.

Pour Clémence, amie footing et bien plus... ; pour Nadia, la danse orientale sans toi ne sera plus pareille (enfin si je décide de me réinscrire !) ; pour Elisabeth, Anaïs et Matthieu et leur bonne humeur, leur humour et nos soirées « filles » passées et à venir ; pour Ariane, parce que j'ai rencontré une amie lors du Master, en espérant que quelques kilomètres et un océan ne l'altère pas trop... ; pour Angéline qui m'a fait découvrir la passion des 0,5McF ! Même si tu n'as pas succombé aux charmes de la Lorraine et de la place « Stan », Strasbourg-Nancy ça n'est pas si loin...!! De toute façon il te faudra un canapé sur lequel dormir les soirs de cours de danse ! Pour Alexandra et Lucille, merci pour votre belle présence tous les jours en stage et votre soutien dans une période difficile. Et pour tous ceux que j'oublie, merci pour votre amitié.

Pour la petite tribu Rohé : Marie Paule, Thierry, Gabin et Roméo.

A Frédérique et la famille Viller, Sophie et la famille Alsibaï, Virginie et la famille Bier, Claire et la famille Janin, et Emilie Boisset.

A mes super co-internes de réanimation médicale : Alain, la sympathique et agréable « raclure de cardiologue »; Anne, calme, rassurante, rayonnante et toujours disponible ; Basile, dynamique, pragmatique, préposé au café et à la logistique des repas ; Charlotte, jolie, drôle, brillante et pétillante et enfin Lise, Madame Blanchart, radieuse future maman, toujours à l'écoute et fine psychologue. Merci pour ce dernier semestre !

Une pensée particulière pour Sa Majesté CDLR, Cathy De La Réa. « Ben oui hein ! ». Par sa présence, elle illumine et anime chaque jour le service de réanimation médicale Central.

A tous mes co-internes de Santé Publique et d'autres spécialités médicales, merci pour tous ces moments partagés.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

« Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Elles apparaîtront comme Minerve apparut, sortie toute armée du cerveau de Jupiter. Comment les reconnaitrons-nous, ces maladies nouvelles, comment soupçonnerions-nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leurs costumes de symptômes ? Il faut bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes et ce n'est qu'après une longue période de tâtonnements que l'on dégagera le nouveau type pathologique du tableau des affections déjà classées. »

Charles Nicolle, Naissance, vie et mort des maladies infectieuses

Paris : Felix Alcan, 1930.

Table des matières

Liste des abréviations.....	20
I. Introduction.....	21
1. <i>Epidémiologie de l'infection à VIH.....</i>	22
a. Epidémiologie de l'infection à VIH dans le monde.....	22
b. Epidémiologie de l'infection à VIH en France	24
c. Traitement antirétroviral	25
2. <i>La mortalité.....</i>	26
a. Un indicateur de santé	26
b. Mortalité des patients infectés par le VIH dans le monde	27
c. Evolution de la mortalité des patients infectés par le VIH en France	28
3. <i>La cohorte Aproco-Copilote</i>	28
a. Historique	28
b. Source de plusieurs études	29
II. Objectifs.....	30
1. <i>Objectif principal.....</i>	30
2. <i>Objectifs secondaires</i>	30
III. Matériels et méthodes.....	30
1. <i>Données</i>	30
a. Cohorte Aproco-Copilote	30
i. Etude Aproco.....	30
ii. ANRS CO8 Aproco-Copilote	33
b. Causes initiales de décès.....	34
c. Autres variables d'intérêts	35
2. <i>Analyse statistique</i>	35
a. Analyse descriptive.....	35
b. Estimation de l'incidence globale et des incidences par type de cause principale.....	36
c. Etude de survie et facteurs de risques de décès précoces et tardifs	36
d. Logiciel statistique.....	37
IV. Résultats	38
1. <i>Descriptif</i>	38
a. Caractéristiques générales	38
b. Causes initiales de décès.....	38
c. Caractéristiques selon les causes de décès.....	43
2. <i>Estimation de l'incidence.....</i>	45
a. Incidence cumulative des causes sida et non sida.....	45
b. Incidence cumulative par type de cause de décès.....	46
3. <i>Etude de survie.....</i>	47

a.	Etude de survie	47
b.	Survie par type de cause de décès.....	47
c.	Facteurs de risque de décès.....	47
V.	Discussion	48
1.	<i>Matériel et méthode</i>	<i>48</i>
a.	Design de l'étude	48
b.	Passage d'Aproco à Copilote.....	49
c.	Causes initiales de décès.....	49
2.	<i>Causes principales de décès</i>	<i>50</i>
a.	Sida.....	50
b.	Cancers classant Sida.....	51
c.	Cancers NSNH	53
d.	Atteintes hépatiques liées aux infections VHB/VHC	54
e.	Causes cardio-vasculaires	56
f.	Suicide et overdose, toxicomanie, intoxication	58
g.	Mortalité des patients infectés par le VIH comparée à celle de la population générale, données issues de la littérature.....	58
3.	<i>Implications dans la prise en charge des patients</i>	<i>59</i>
a.	Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention selon le groupe d'experts cancers classant sida.....	59
b.	Recommandations en populations générales de prévention et dépistage des cancers NSNH.....	60
c.	Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention cancers NSNH	61
d.	Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention atteinte hépatique.....	62
e.	Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention CV	62
f.	Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention suicide addiction.....	64
VI.	Conclusion	65

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AZT	Zidovudine
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CD4	Lymphocytes T CD4
CV	Charge virale (ARN VIH)
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes
InVS	Institut national de veille sanitaire
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IP	Inhibiteur de protéase
LEMP	Leuco-encéphalite multifocale progressive
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
NSNH	Non Sida, Non Hépatite
UDI	Usagers de drogues intraveineuses
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SMR	Standardized mortality ratio
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

I. Introduction

L'infection au VIH, dont les premiers cas ont été décrits en 1981 au sein de la communauté homo et bisexuelle de la Côte Ouest Américaine, puis rapidement dans d'autres groupes populationnels (toxicomanes, hémophiles et patients hétérosexuels) a été le problème sanitaire majeur de la fin du XXème siècle et du début du XXIème siècle et elle reste actuellement un enjeu de santé publique majeur. Ses caractéristiques singulières par ses modes de transmission, les différentes populations exposées, son retentissement social et politique et par son évolution rapide, ont imposé une surveillance épidémiologique mondiale et nationale. Celle-ci s'est rapidement mise en place, et les données recueillies sont d'une qualité bien supérieure à celles de nombreuses autres maladies. Elles permettent d'avoir un état des lieux détaillé relativement proche de la réalité et de suivre les tendances mondiales et nationales. Par ailleurs, de nombreux travaux de recherche ont été réalisés ces dernières années afin caractériser au mieux cette infection, connaître son évolution, ses facteurs pronostics, et améliorer la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Toutes ses données permettent de mesurer l'importance du réservoir de virus dans la population, de planifier les ressources nécessaires à la prise en charge des patients, de juger l'importance socio-économique de cette infection et enfin d'évaluer et d'ajuster en conséquence les recommandations de prise en charge et les politiques de prévention.

En l'espace d'une trentaine d'années, le pronostic et la qualité de vie des patients ont radicalement changé, et l'infection par le VIH est devenue aujourd'hui une maladie chronique dans les pays où l'accès au traitement est possible.

1. Epidémiologie de l'infection à VIH

a. Epidémiologie de l'infection à VIH dans le monde

Le nombre de personnes vivant avec le VIH n'a jamais été aussi important, principalement en raison d'un meilleur accès aux traitements (Figure 1). Fin 2010, l'ONUSIDA estimait à 34 millions [31,6-35,2 millions] le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde, soit une hausse de 17% par rapport à 2001¹. Ces chiffres reflètent un nombre important et continu de nouvelles infections à VIH et une expansion significative de l'accès au traitement antirétroviral, qui a contribué à réduire les décès liés au sida, notamment au cours des dernières années.

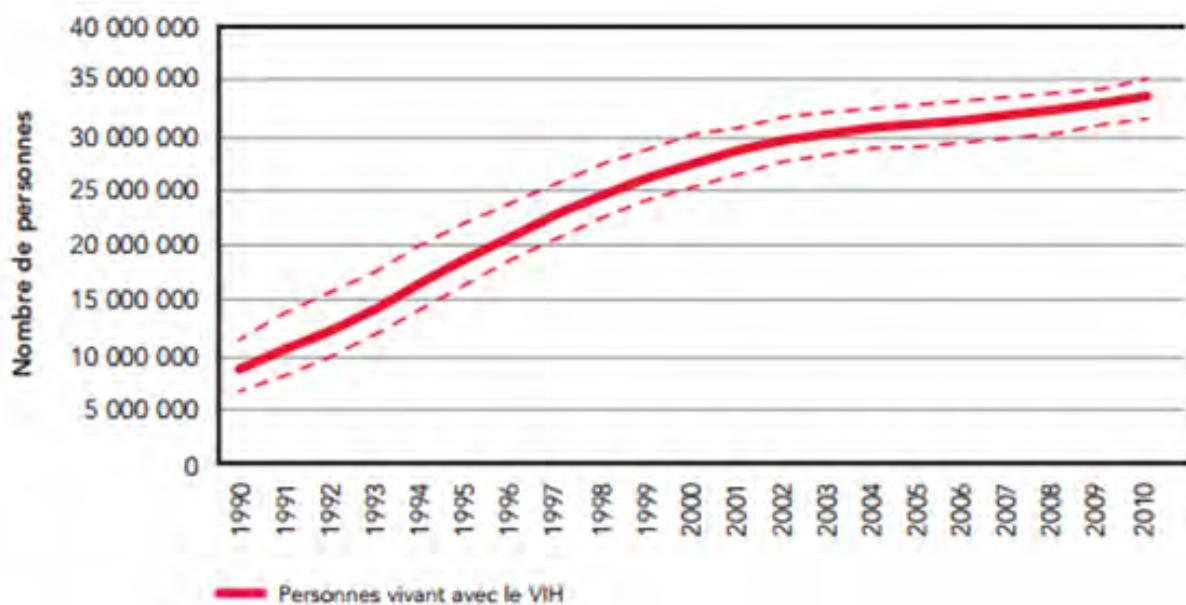


Figure 1 : Evolution du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde entre 1990 et 2010ⁱ

À l'échelle mondiale, le pourcentage de femmes parmi les personnes vivant avec le VIH reste stable à 50%, bien qu'elles soient plus touchées en Afrique subsaharienne (59%) et dans les

Caraïbes (53%). On estime à 2,7 millions [2,4-2,9 millions] le nombre de nouvelles infections à VIH en 2010, dont 390 000 enfants [340 000-450 000]. C'était 15% de moins qu'en 2001 et 21% de moins que lors du pic de l'épidémie en 1997. Le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH continue de baisser, dans certains pays plus rapidement que dans d'autres. L'incidence du VIH a chuté dans 33 pays, dont 22 pays d'Afrique subsaharienne, la région la plus touchée par l'épidémie.¹

Amérique du nord, Europe centrale et Occidentale

L'épidémie de VIH reste obstinément stable en Amérique du Nord ainsi qu'en Europe centrale et occidentale, malgré l'accès universel au traitement, aux soins et au soutien, et malgré la prise de conscience généralisée de l'épidémie et des causes de l'infection à VIH. L'incidence du VIH a peu évolué depuis 2004. Le nombre total de personnes vivant avec le VIH en Amérique du Nord, en Europe centrale et en Europe occidentale est estimé à 2,2 millions [1,9-2,7 millions] en 2010, soit environ un tiers (34%) de plus qu'en 2001. Plus de la moitié de ces personnes (environ 1,2 million) vit aux États-Unis. Le nombre croissant de personnes vivant avec le VIH reflète la disponibilité à grande échelle du traitement antirétroviral, notamment dans les pays les plus affectés, ce qui a considérablement réduit la mortalité liée au sida. Le nombre de décès liés au sida a peu varié depuis 2000, malgré l'augmentation de 34% du nombre de personnes vivant avec le VIH. Les tendances récentes varient dans cette partie du monde. Le nombre de cas de VIH diagnostiqués a doublé entre 2000 et 2009 en Bulgarie, en Hongrie, en Lituanie, en République tchèque, en Slovaquie et en Slovénie. Ce taux a également augmenté de plus de 50% en Allemagne et au Royaume-Uni. En revanche, le nombre des nouvelles infections à VIH a diminué de plus de 20% en Lettonie, au Portugal et en Roumanie.

b. Epidémiologie de l'infection à VIH en France

La description de l'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données (comme de nombreuses analyses menées par l'InVS, l'ANRS, l'INSERM,...) La France dispose actuellement d'un solide dispositif de collecte et d'interprétation des données épidémiologiques concernant les nouveaux cas (système de déclaration obligatoire), des personnes atteintes vivant avec le VIH et les manifestations de leur maladie.

Le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2010 est estimé à environ 6 300 (IC95% [5 914-6 616]), nombre stable par rapport à 2009². Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) représentent la population la plus touchée par le VIH et les IST. Plus des trois-quarts des diagnostics de syphilis (83%) concernent cette population. De plus, le nombre de diagnostics d'infections à gonocoque a augmenté de plus de 50% entre 2008 et 2010 chez les HSH². En 2010, 2 500 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ont découvert leur séropositivité, représentant près de 40% de l'ensemble des découvertes. Il s'agit de la seule population dans laquelle le nombre de découvertes augmente depuis 2003. Ces hommes sont le plus souvent diagnostiqués suite à une prise de risque. Ils sont âgés de 37 ans en moyenne, mais la part de ceux de moins de 25 ans a augmenté régulièrement depuis 2003².

En 2010, 3 600 personnes infectées par rapports hétérosexuels ont découvert leur séropositivité, représentant 57% de l'ensemble des découvertes. Leur nombre a tendance à diminuer depuis 2007, notamment chez les personnes nées à l'étranger. Les 2 500 personnes hétérosexuelles nées à l'étranger représentent la majorité des découvertes chez les hétérosexuels (69%). Il s'agit essentiellement de personnes nées en Afrique subsaharienne (76%) et de femmes (60%).

L'âge moyen des nouveaux diagnostics, qui mélange les découvertes tardives et les infections récentes, était en 2010 de 37,9 ans. Le diagnostic très tardif (<200 CD4/mm³ ou stade sida) concernait 30% des diagnostics en 2010, et le diagnostic précoce (>500 CD4 sans sida) 36%. Les praticiens de ville réalisent plus de diagnostics précoces que les médecins hospitaliers. Si les gays sont dépistés de façon plus précoce que les autres (50% à plus de 500 CD4), la part de personnes découvrant leur séropositivité en primo-infection reste trop faible². Cette part de découverte en primo-infection a augmenté jusqu'en 2007, mais stagne à 20% depuis. Actuellement on estime que 30 000 à 50 000 personnes « ignorent » leur séropositivité³; la moitié d'entre elles seraient dans la réelle méconnaissance de leur séropositivité car elles auraient « échappées » à tout test de dépistage ; l'autre moitié pourrait connaître sa séropositivité mais refuser de l'admettre échappant ainsi totalement au système de soins.

c. Traitement antirétroviral

Les antirétroviraux constituent l'arsenal thérapeutique contre le VIH, qui s'étoffe progressivement. En 1987, la commercialisation en France de la zidovudine (AZT), premier représentant de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), est une première lueur d'espoir pour les malades. Les INTI ont constitué la première classe d'antirétroviraux mise sur le marché. Ils comprennent l'AZT, la didanosine (ddI), la zalcitabine (ddC), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC) (1989 et utilisée à partir de 1995), l'abacavir (ABC) et l'emtricitabine (FTC). Ce tout premier traitement, l'AZT, aujourd'hui arrêté en raison des effets secondaires importants, engagea en 1990, des essais cliniques vers d'autres thérapeutiques. Les inhibiteurs de protéases (IP) ont été mis sur le marché en 1996. Ils ont constitué un tournant majeur dans les stratégies thérapeutiques contre le virus de l'immunodéficience humaine en participant à l'avènement des trithérapies hautement actives. Ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir...-sont aujourd'hui des IP plus perfectionnés, sous

blister (avec des conditions de stockage moins contraignantes) et mieux dosés, avec des effets secondaires minorés, à condition de respecter strictement les règles d'observance et d'hygiène de vie. Depuis l'utilisation des trithérapies avec les IP en 1996, l'arsenal thérapeutique ne cesse de se développer, avec la découverte de nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteur de fusion, inhibiteur d'intégration, inhibiteur d'adhésion). Enfin, tout dernièrement, des associations de plusieurs ARV en un seul comprimé ont vu le jour (comme Atripla®), qui offrent un confort non négligeable et illustrent les progrès dans la modernisation et la simplification des traitements, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients infectés par le VIH.

2. La mortalité

a. Un indicateur de santé

La description d'une population comme la description de son état de santé est importante dans toute approche épidémiologique et dans toute prise de décision en santé publique. Elle permet de caractériser une population, d'approcher son état de santé, d'appréhender ses besoins et de prévoir les moyens nécessaires. Il existe ainsi différents indicateurs, notamment des indicateurs démographiques et des indicateurs de santé. La connaissance de l'état de santé d'une population s'exprime par l'intermédiaire d'indicateurs de santé qui sont des variables reflétant diverses composantes de l'état de santé. Ces indicateurs de santé sont par exemple: la mortalité générale, le nombre de décès, taux de mortalité bruts ou standardisés, taux de mortalité infantile, périnatalité, néonatale..., la mortalité par cause, les années potentielles de vie perdues toute cause confondue, ou par cause, l'espérance de vie, les espérances de vie en santé.

La mortalité se définit comme la fréquence des décès dans une population, c'est à dire le nombre de décès pendant une période donnée rapporté à la population étudiée pendant cette

même période. Le taux brut de mortalité peut être fonction de l'âge, du sexe, de la cause de décès, du département ou du pays. La létalité témoigne de la gravité de la maladie et de la qualité des soins.

b. Mortalité des patients infectés par le VIH dans le monde

Le nombre de personnes dans le monde décédées de causes liées au sida a chuté à 1,8 million [1,6-1,9 million] en 2010, contre un pic de 2,2 millions [2,1-2,5 millions] au milieu des années 2000 (Figure 2). Au total, 2,5 millions de décès ont été évités dans les pays à revenu faible et intermédiaire depuis 1995 grâce à l'introduction de la thérapie antirétrovirale, selon les derniers calculs de l'ONUSIDA (réf). Une grande partie de ce succès a été enregistrée ces deux dernières années grâce à l'amélioration rapide de l'accès aux traitements. Durant la seule année 2010, 700 000 décès liés au sida ont pu être évités¹.

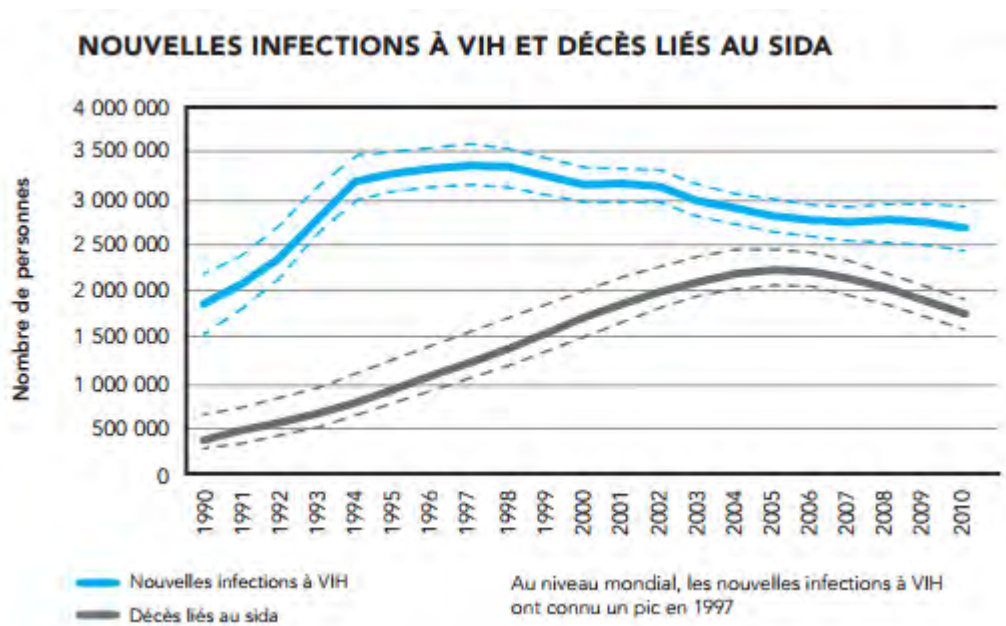


Figure 2. Evolution des nouvelles infections à VIH et des décès liés au SIDA entre 1990 et 2010 dans le monde¹

c. Evolution de la mortalité des patients infectés par le VIH en France

La mortalité des patients infectés par le VIH a diminué depuis l'utilisation des traitements antirétroviraux hautement actifs^{4 5}, notamment lorsque le taux de CD4 est supérieur à 500/mm³⁶, mais reste supérieur à celui de la population générale^{7 8 9}.

La répartition des causes de décès chez les patients infectés par le VIH a également évolué ainsi que l'ont montré plusieurs études^{10 11 12}. En France, les résultats des études Mortalité 2000¹³, Mortalité 2005¹⁴ et Mortalité 2010 ont montré que la répartition de la proportion de patients décédés du VIH a diminué, passant de 47% des causes initiales de décès en 2000 à 36% en 2005, puis 25% en 2010. D'autre part, une augmentation de la proportion de patients décédés de cancer (11%, 17% puis 22 % entre 2000 et 2010) ou d'événements cardiovasculaires (7% ,8% puis 10% en 2010) est constatée.

L'étude des causes de décès chez les patients infectés par le VIH et leur évolution au cours du temps permettent d'adapter les mesures de prévention et les traitements pour augmenter leur espérance de vie.

3. La cohorte Aproco-Copilote

a. Historique

Entre 1995 et 1996, arrivaient sur le marché les inhibiteurs de protéases dont l'évaluation préalable avait été modeste.^{15 16}

Aproco (AntiPROtéase Cohorte)-ANRS EP 11 était une cohorte de patients infectés par le VIH, inclus entre mai 1997 et 1999, à l'initiation d'un traitement comprenant une IP dans 47 centres participants en France. Il s'agissait d'étudier l'évolution clinique et biologique de ces

personnes sur une longue période (2 ans + 2 ans) ainsi que les évènements indésirables graves sous traitement et secondairement, corréler l'observance et les échecs thérapeutiques. Plusieurs sous-études ont été mises en place, telles que Aprovir (1997, protocoles virologiques et pharmacologiques)¹⁷, ou Aprochart (2000, changement de traitement),...

Les participants de la cohorte Aproco ont pu voir leur suivi prolongé dans une nouvelle cohorte : Copilote (COhorte de Patients mis sous Inhibiteur de protéase, suivi LOng TERme) ANRS EP 22, ceci à partir de mai 2003, pour 3 ans renouvelables. L'enjeu était une évaluation sur 10 ans.

b. Source de plusieurs études

L'utilité de la mise en place de telles cohortes est évidente, les informations recueillies par leur qualité scientifique et leur abondance ne peuvent que permettre l'amélioration de la prise en charge de toutes les personnes séropositives.

La pleine adhésion au traitement semble être un facteur prédictif majeur de la réponse virologique aux trithérapies contenant une IP. Une réponse immunologique peut être possible malgré le respect incomplet de l'observance, au moins au début du traitement.¹⁸

La co-infection par les virus des hépatites B (VHB) et/ou C (VHC) est associée à des atteintes hépatiques fréquentes.¹⁹

Parmi les effets indésirables constatés se placent en premier les troubles métaboliques et les lipodystrophies. Après 17 mois de traitement ont été constatés des signes de lipodystrophie, d'atrophie chez les sujets âgés et d'hypertrophie plus fréquents chez les femmes. Une glycémie élevée était constatée chez 25 % des personnes, une hypertriglycéridémie chez 28 % et un cholestérol supérieur à 5,5 mmol/l chez 57 %.^{20 21} Ces résultats conduisent automatiquement à envisager une augmentation du risque cardio-vasculaire dans les années à venir.²²

Une étude de l'observance a montré que celle-ci n'est pas une caractéristique intrinsèque de chacun, les auto-questionnaires le montrent. Il existe une fluctuation pour la majorité des participants au cours du temps.^{23 24}

Tous les effets indésirables, constatés par les médecins ou ressentis par les personnes atteintes, ont des conséquences sur la qualité de vie et l'observance aux traitements.²⁵

Le succès des traitements antirétroviraux semble en partie conditionné par l'observance et la tolérance et vice et versa.²⁶

II. Objectifs

1. Objectif principal

Notre étude propose de caractériser les causes principales de décès au sein de la cohorte Aproco-Copilote. Cela nous permettra peut-être, selon les résultats obtenus, de proposer un ajustement des politiques actuelles de prévention à destination des personnes séropositives.

2. Objectifs secondaires

Nous souhaitons par ailleurs estimer l'incidence globale et les incidences par type de cause principale des décès et étudier les facteurs de risque de décès précoces et tardifs chez les patients infectés par le VIH

III. Matériels et méthodes

1. Données

a. Cohorte Aproco-Copilote

i. Etude Aproco

L'objectif principal était d'étudier l'évolution clinique et biologique des patients infectés par le VIH débutant un traitement avec IP dans le contexte de la pratique des prescriptions de l'époque

Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, nationale. Les centres participants étaient volontaires. Il leur était demandé d'inclure consécutivement tous les patients débutant un traitement avec IP et répondant aux autres critères d'inclusion. Le suivi des patients s'est fait à temps fixes. Une biobanque a été collectée selon une procédure standardisée. Le monitoring et la procédure de validation des événements ont été continus.

La période d'inclusion a débuté le 15 mai 1997 et a duré deux ans.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients infectés par le VIH-1 (infection confirmée par Western-blot)
- âge supérieur ou égal à 18 ans
- suivis en consultation ou en hospitalisation dans un des services français ayant donné son accord pour participer à cette étude
- n'avoir jamais reçu auparavant d'IP, quelle qu'elle soit (prescription d'IP dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou de l'autorisation de mise sur le marché (AMM))
- pas de restriction sur les traitements associés
- avoir donné leur consentement pour le recueil de données

Bilans d'inclusion et de suivi

L'inclusion dans la cohorte avait lieu au moment de la première prise de l'IP (M0).

Calendrier de l'étude

	inclusion	suivi						
	MO	M1	M4	M8	M12	M16	M20	M24
Consentement	<input type="checkbox"/>							
Examen clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observance du traitement								
- entretien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- auto-questionnaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologie ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Numération lymphocytaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ARN VIH-1 (mesure locale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plasmathèque ³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Observance par entretien : entretien médical sur les prises médicamenteuses des 4 dernières semaines
 Observance par auto-questionnaire : auto-questionnaire du patient sur les prises médicamenteuses des sept jours précédant la visite

2. Biologie = NFS, plaquettes, créatinine, transaminases

3. Plasmathèque : destinée aux études virologiques, immunologiques et pharmacologiques.

• Calendrier de suivi : M1, M4 puis tous les 4 mois:

– CD4 et ARN VIH plasmatique

– Changements de traitement

– Déclaration de tous les événements graves, hospitalisations et décès (validés par le comité de validation des événements)

– Plasmathèque (+ cellulothèque chez 243 patients naïfs): virologie, pharmacologie

– DNATHèque

• Auto-questionnaires anonymes:

– à l'inclusion, M36, A6: recueil des caractéristiques socio-économiques

– lors du suivi à M1, M4 puis /8 mois puis/12 mois: recueil de l'observance, des symptômes ressentis, de la qualité de vie

Organisation pratique, recueil des données

Un classeur d'observations standardisées permettait d'effectuer le recueil des données. Il était composé d'une fiche de recueil à M0 et M1, puis à M4 et tous les quatre mois suivants. En cas d'événement intermédiaire, c'est-à-dire pathologie classant sida ou intolérance ou décès ou changement d'antirétroviral, le signalement se faisait lors de la visite suivante ou, si possible, grâce à une fiche intermédiaire.

ii. ANRS CO8 Aproco-Copilote

Il s'agissait de poursuivre l'étude Aproco au-delà de 5 ans en privilégiant l'étude de la morbidité émergente et la collaboration intercohorte.

Début des inclusions : mars 2003 (1997-1999 pour Aproco dont elle est la continuité)

Etude terminée en février 2010.

Objectif principal : étudier les déterminants, liés notamment à l'observance et à tolérance, des effets à long terme des antirétroviraux hautement actifs chez les patients infectés par le VIH-1 mis pour la première fois sous inhibiteur de protéase en 1997-1999, dans le contexte de la pratique de la prise en charge de l'époque.

Objectifs secondaires : déterminer la part des polymorphismes génétiques de l'hôte dans la progression de l'infection et la survenue d'effets indésirables graves ; étudier la charge virale et la résistance aux antirétroviraux dans le compartiment plasmatique ou cellulaire, en relation avec les concentrations des antirétroviraux au cours du temps.

Méthodologie : Cohorte, prospective, multicentrique (47 centres), nationale, de patients infectés par le VIH-1, suivis au-delà de 4 ans après leur première prescription d'inhibiteur de protéase.

Principaux critères d'inclusion Patients VIH+ inclus dans la cohorte Aproco suivis dans Copilote quatre ans après leur inclusion initiale ; suivis dans un des services volontaires pour participer à la prolongation du suivi ; ayant donné leur consentement écrit.

Modalités du suivi : visites et questionnaires tous les 4 mois.

Informations collectées : cliniques, biologiques et immuno-virologiques. Recueil de score de qualité de vie et d'observance sous la forme d'entretiens soignants-soignés (quadrimestriel) et d'auto-questionnaires (annuels) ; recueil annuel des données spécifiques de diabète (et de dysrégulation glycémique) ; constitution d'une bibliothèque comprenant des congélations annuelles de plasma et de cellules. Le monitoring et le recueil de données ont été continus.

b. Causes initiales de décès

Les causes de décès ont été recueillies "en vrac" dans Aproco-Copilote : 3 ou 4 causes sans hiérarchisation. La détermination de la cause initiale s'est appuyée sur un travail de standardisation du recueil des causes de décès conduit dans le cadre de collaborations de cohortes VIH (projet CoDe chez CHIP : <http://www.cphiv.dk/CoDe/tabid/55/Default.aspx>) et en conformité avec les pratiques du CépiDc (centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès). Par la suite la fiche décès a été améliorée avec une hiérarchisation des causes et une identification par le médecin d'une cause initiale de décès.

Le CepiDc est un des nombreux laboratoires de l'Inserm. Ses missions essentielles sont de produire annuellement la statistique des causes médicales de décès en France, de diffuser les données et de participer aux études et recherches sur les causes médicales de décès. Pour cela, il dispose de l'ensemble des données sur les causes médicales de décès fournies par les certificats de décès à partir de 1968.

Charlotte Lewden, qui a beaucoup travaillé sur les causes de décès dans Aproco et dans d'autres études, a développé un programme automatique sous le logiciel statistique SAS pour balayer ces causes et extraire la cause initiale afin d'écartier les erreurs de jugements sur la cause initiale. Ce programme a été utilisé lors de l'extraction des données.

c. Autres variables d'intérêts

D'autres variables recueillies lors du suivi des patients de la cohorte Aproco-Copilote ont été extraites afin de permettre la réalisation de notre étude. Il s'agissait de :

Données épidémiologiques : sexe, âge à l'inclusion, lieu de naissance, niveau d'études à l'inclusion, catégorie socio-professionnelle à l'inclusion, mode de contamination par le VIH.

Données immuno-virologiques : CD4 à la première mise sous traitement antirétroviral, CD4 et CV à l'inclusion, CD4 et CV 3 à 6 mois avant le décès ou à la date des dernières nouvelles.

Données sur les comorbidités, hépatite B ou C à l'inclusion ; alcool, tabagisme, toxicomanie à l'inclusion ; alcool ; tabagisme ; toxicomanie au cours du suivi ; HTA ; dyslipidémie ; LDL-cholestérol ; dépression : déclaration du clinicien (dépression/tentative de suicide/suicide) ou CESD (auto-questionnaire patient) ; score de qualité de vie à l'aide du SF36.

Données sur le traitement antirétroviral : patient naïf de traitement à l'inclusion, le traitement selon plusieurs modalités : absence de traitement, traitement sub-optimal (1/2 NUC), HAART avec IP (IP nouvelle ou ancienne), HAART sans IP, durée cumulée, observance (selon un auto-questionnaire), nature et gravité des effets secondaires du traitement antirétroviral, nombre cumulé des effets secondaires, gravité cumulée des effets secondaires.

2. Analyse statistique

a. Analyse descriptive

Description des décès selon leur cause principale

- causes liées au VIH
- causes non liées au VIH, liées aux comorbidités, accidents de la vie, ou autres
- causes liées au traitement antirétroviral

Avec dans un premier temps une analyse descriptive univariée de la population : les résultats exprimés en pourcentage pour les valeurs qualitatives ; pour les variables quantitatives ont été calculées les médianes et espaces interquartiles.

Dans un second temps, une analyse bivariée : les variables d'intérêt et leurs modalités ont été comparées entre elles. Le test du khi2 (et parfois le test exact de Fischer) a été utilisé pour rechercher une association statistiquement significative entre les variables qualitatives, et l'analyse des variances (ANOVA) ou le test non paramétrique de Kruskal-Wallis ont permis de rechercher une association statistique entre les variables quantitatives et qualitatives à plusieurs classes.

b. Estimation de l'incidence globale et des incidences par type de cause principale

Dans le suivi de cette cohorte nous étions en présence de risques compétitifs : un patient décédé pour une cause d'un certain type n'était plus à risque de décéder pour une cause d'un autre type. L'estimation de l'incidence par type de cause principale, et son évolution au cours du temps, a donc été réalisée en calculant des incidences cumulatives ²⁷

c. Etude de survie et facteurs de risques de décès précoces et tardifs

Le délai de décès calculé depuis l'inclusion dans la cohorte à été modélisé par un modèle à risques proportionnels (modèle de Cox). Un modèle séparé pour chaque type de causes, a également été réalisé, en définissant comme une censure à droite la survenue d'un décès d'un autre type de causes.

Ces modèles ont été ajustés sur des variables identifiées dans la littérature comme facteurs de risque potentiels^{28 29 30 31}. D'autre part, une interaction avec le temps a aussi été introduite dans le modèle, de façon à différencier les facteurs précoces et tardifs.

Les variables ont été introduites selon une démarche classique en deux étapes : analyse univariée au risque alpha 25%, puis analyse multivariée descendante pas à pas au risque alpha 5%.

Les variables à évaluer étaient les suivantes

Epidémiologiques : sexe, âge à l'inclusion, mode de contamination par le VIH

Immuno-virologiques : CD4 à la première mise sous traitement antirétroviral, CD4 et CV à l'inclusion, CD4 et CV 3 à 6 mois avant le décès ou à la date des dernières nouvelles, temps passé avec $CD4 < 200$ /mm³, temps passé avec $CV \geq 500$ (ou 10000) copies/ml.

Les CD4 et CV 3 à 6 mois avant le décès ou à la date des dernières nouvelles, temps passé avec $CD4 < 200$ /mm³, temps passé avec $CV \geq 500$ (ou 10000) copies/ml seront analysées en tant que variables dépendantes du temps.

Les CD4 et la CV ont été mesurés uniquement aux temps de visite, et donc censurés par intervalle. Dans un premier temps les CD4 et la CV, ont été modélisés de façon indépendante, par un modèle linéaire à effet aléatoire (effet patient), en multipliant les puissances du temps afin d'ajuster au mieux les données observées. Ensuite les paramètres individuels estimés via ces modèles linéaires ont été injectés dans le modèle de Cox afin de prédire CD4 et CV à chaque temps de calcul.

d. Logiciel statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.1.

IV. Résultats

1. Descriptif

a. Caractéristiques générales

Au total, 1281 patients ont été suivis dans la cohorte Aproco-Copilote. L'âge médian à l'inclusion était de 36 ans (étendue interquartile : 32-42,5 ans), 77% étaient des hommes. La médiane des CD4 à la première prise d'ARV était de 280/mm³ (étendue interquartile : 190-386/mm³).

Cette cohorte comptait 138 décès, dont 80 % étaient des hommes, 42 % étaient infectés par le VHC, et 8% infectés par le VHB. Au moment du décès, l'âge médian était de 42 ans, le nombre médian de lymphocytes CD4 de 240/mm³ et la charge virale VIH médiane de 2,57 log₁₀ copies/ml. Seulement 55 % des patients décédés avaient déjà bénéficié d'un traitement antirétroviral lors de leur inclusion dans la cohorte Aproco-Copilote. Parmi les personnes décédées et pour lesquels l'information était disponible (124 personnes), 24% étaient nées à l'étranger. Le détail des caractéristiques selon la cause initiale de décès des personnes infectées par le VIH décédées entre 1997 et 2009 au sein de la cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE figure dans le tableau 1.

b. Causes initiales de décès

Les principales causes de décès étaient : le sida (28 %), les cancers non classant sida et non liés aux hépatites (NSNH) (17 %), les atteintes hépatiques virales (co-infections VHB, VHC) (10%), les atteintes cardio-vasculaires (9%), les infections non classant sida (5 %) et le suicide (4 %) (Figure 3). Le traitement antirétroviral n'apparaissait pas comme cause directement impliqué dans les décès.

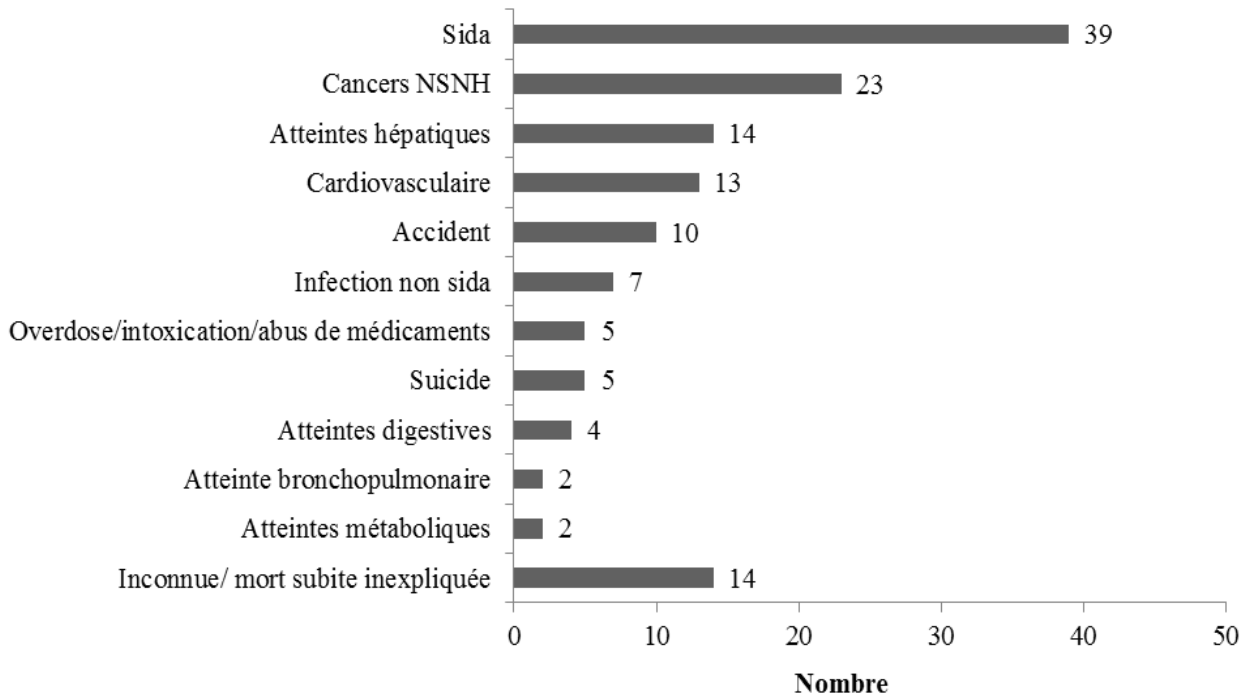


Figure 3 : Distribution des causes de décès des patients infectés par le VIH au sein de la cohorte Aproco-Copilote (n=138)

Pour les patients décédés de causes sida (n=39), les pathologies les plus fréquemment en cause étaient le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) (n=10, 26% des causes sida), la leucoencéphalopathie multifocale progressive (n=6, 15%) et les mycobactéries atypiques (n=4, 10 %). Le sarcome de Kaposi et la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* représentaient chacun 3 causes de décès au sein de la cohorte (Figure 4).

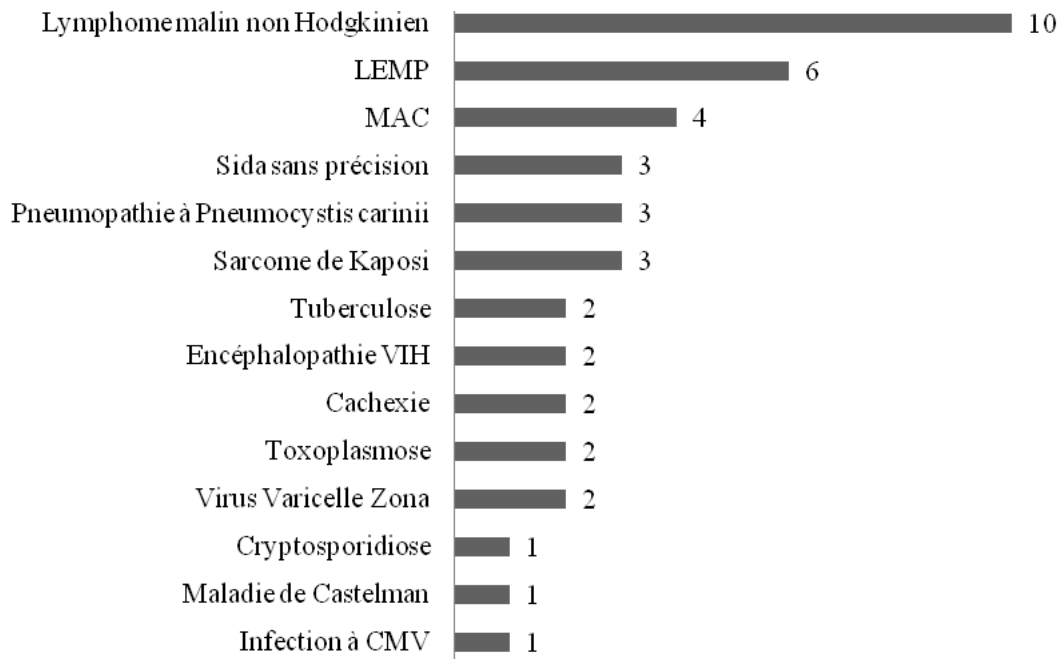


Figure 4 : Répartition des pathologies classant sida parmi les adultes décédés de cause classant sida; Aproco-Copilote

NB : pour les causes sida multiple chaque pathologie a été prise en compte

Le nombre le plus important de décès liés à une cause sida est observé en 1998 avec 13 cas. Les pathologies en cause les plus fréquentes étaient alors la pneumocystose pulmonaire (n=3), les infections à mycobactéries atypiques (n=2, le sarcome de Kaposi (n=2) et le LMNH (n=2). Après 2003, plus aucune cause principale de décès liée au Sida n'est observée. (Figure 5).

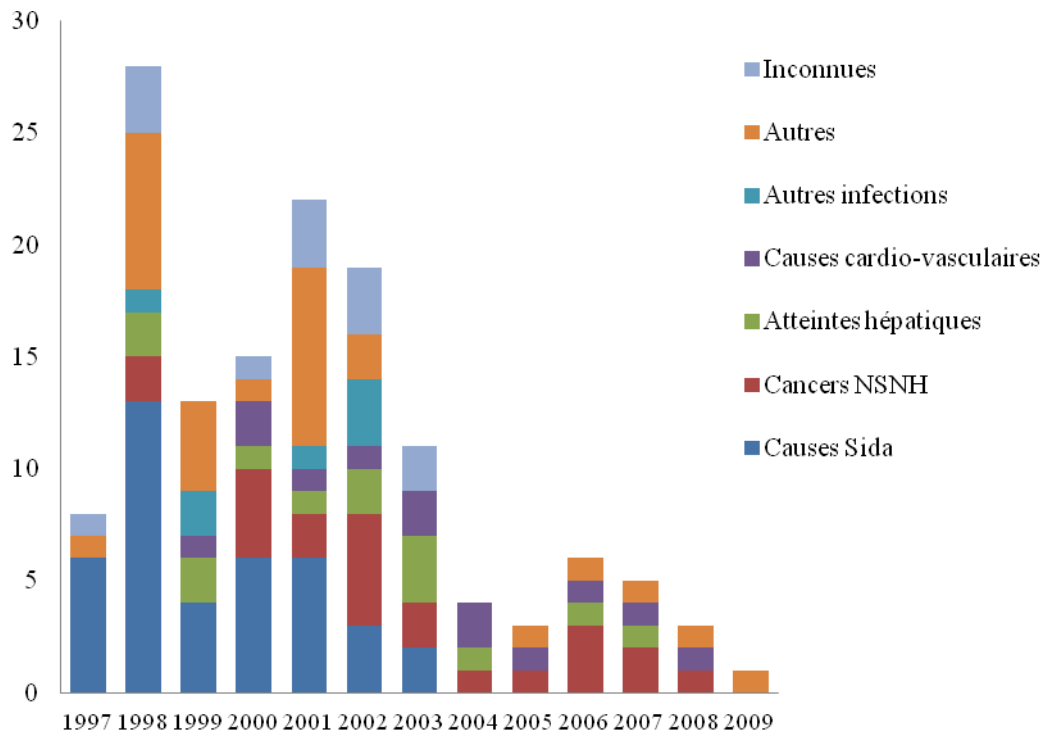


Figure 5 : Evolution de la répartition des causes initiales de décès des patients infectés par le VIH de 1997 à 2009, ANRS CO8 Aproco-Copilote

L'évolution de la répartition des causes liées aux cancers NSNH est plutôt stable sur toute la durée du suivi de la cohorte (Figure 5). Les cancers NSNH (n=23) les plus fréquents étaient les cancers digestifs (n=7, 30 %), les cancers pulmonaires (n=5, 13 %), les cancers ORL (n=4, 10 %) (Figure 6).

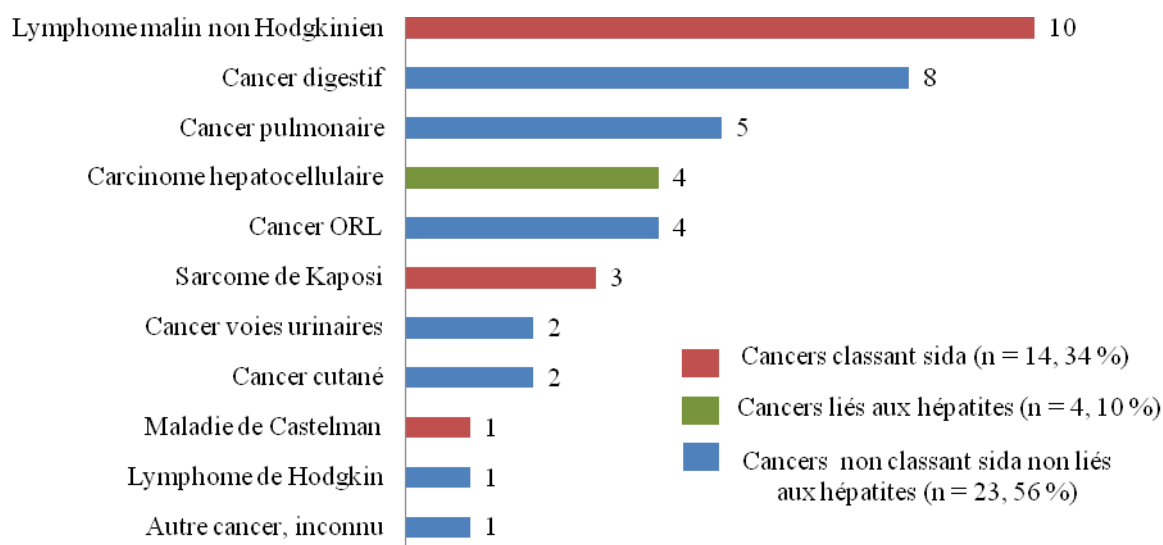


Figure 6 : Distribution des cancers parmi les patients décédés d'une cause "cancers" dans la cohorte APROCO-COPILOTE (n=41)

Les décès liés à une atteinte hépatique secondaire à une infection virale par le VHB ou VHC, soit 14 décès, ont également une répartition constante jusqu'en 2007. Après 2007, aucune cause de décès liée à une atteinte hépatique secondaire à une infection virale par le VHB ou VHC n'est recensée. (Figure 5). Parmi ces 14 patients décédés d'atteinte hépatique virale, 4 décès étaient dus à un hépatocarcinome (VHC : 3, co-infection VHB et VHC : 1), 8 au VHC, 1 au VHB, 1 à une co-infection VHB/VHC.

Pour les 13 décès de cause cardiovasculaire, les causes les plus fréquentes étaient les cardiopathies ischémiques (n=3, 23 %) et les cardiomyopathies compliquées d'insuffisance cardiaque (n=3, 23 %).

Les décès classés « autres causes » (n=28) et qui regroupaient majoritairement des décès secondaires à des accidents de la voie publique, des intoxications médicamenteuses ou overdose, survenaient plus fréquemment avant 2003 (soit 23 décès sur un total de 28).

Les morts subites inexpliquées et les causes inconnues représentaient respectivement 3% et 7% des causes de décès et se répartissaient en 1997 et 2003 inclus.

c. Caractéristiques selon les causes de décès

Les patients décédés d'une cause sida étaient plus jeunes (âge médian au décès : 39 ans, $p < 0,01$) et avaient un moins bon contrôle immuno-virologique que les patients décédés d'une cause non sida : médiane des lymphocytes CD4 à $71,5/\text{mm}^3$ ($p < 0,01$), et médiane de la CV plasmatique à $3,30 \log_{10}$ copies/ml ($p < 0,01$). Les patients décédés du sida étaient plus fréquemment naïfs de traitement.

Les patients décédés de cancer NSNH et de causes cardiovasculaires étaient plus âgés que les patients décédés d'autre cause (tableau 1). Les patients décédés de cause cardiovasculaire avaient le nombre médian de CD4 le plus élevé ($352/\text{mm}^3$) juste après ceux décédés d'autres causes ($364/\text{mm}^3$) ($p < 0,01$).

Tableau 1: Caractéristiques selon la cause initiale de décès des personnes infectées par le VIH décédées entre 1997 et 2009 au sein de la cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE, France

	Toutes Causes (n=138)	Sida (n=39)	Cancers NSNH (n=23)	Atteinte hépatique (n=14)	Cardio-vasculaire (n=13)	Autres infections (n=7)	Autres (n=42)
Sexe (%)							
Masculin	110 (80)	27(70)	21 (91)	12 (86)	12 (92)	6 (86)	32 (76)
Féminin	28 (20)	12 (30)	2 (9)	2 (14)	1 (8)	1 (14)	10 (24)
Age au décès médian (année)	42	38	54	41	48	46	40
(écart type)	(37-53)	(37-45)	(44-61)	(36-45)	(43-55)	(42-56)	(34-47)
Mode de transmission (%)							
homosexuel/bisexuel	34 (25)	7 (18)	10 (44)	3 (22)	5 (39)	1 (14)	8 (19)
toxicomanie	41 (30)	8 (21)	2 (9)	9 (64)	3 (23)	3 (43)	16 (38)
hémophilie / transfusion	10 (7)	2 (5)	0	2 (14)	2 (15)	0	4 (10)
hétérosexuel	37 (27)	15 (38)	7 (30)	0	2 (15)	3 (43)	10 (23)
indéterminé ou autre	16 (11)	7 (18)	4 (17))	0	1 (8)	0	4 (10)
Naifs de traitement (%)							
Oui	62 (45)	24 (59)	8 (35)	4 (29)	6 (46)	3 (43)	17 (40)
Non	76 (55)	15 (41)	15 (65)	10 (71)	7 (54)	4 (57)	25 (60)
Nombre de CD4 médian(/mm3)	240	71,5	285	231,5	352	299	344
(étendue interquartile)	(104-477)	(22,5-186)	(191-520)	(113-389)	(177-525)	(31-837)	(236-525)
CV VIH médiane (log10 copies/ml)	2,57	3,30	2,16	2,39	1,70	2,57	2,30
(étendue interquartile)	(1,70-4,36)	(2,60-5,73)	(1,60-2,74)	(1,60-3,95)	(1,65-2,56)	(2,30-4,59)	(1,70-3,87)
Antigène HBs ou antigène Hbe (n=118)	9 (8)	3 (9)	1 (5)	3 (23)	0	1 (14)	1 (3)
Anticorps anti-VHC ou ARN-VHC (=123)	52 (42)	9 (28)	2 (10)	11 (85)	6 (46)	4 (57)	20 (53)
Nés à l'étranger (=124)	30 (24)	8(22)	7 (33)	2 (15)	0	1 (14)	12 (32)
Tabagisme (n=119)	74 (62)	18 (56)	9 (45)	8 (67)	8 (67)	3 (60)	28 (74)
Toxicomanie active (n=104)	25 (24)	4 (13)	2 (12)	6 (55)	3 (27)	2 (40)	8 (26)
Ethylisme chronique (n=119)	45 (38)	9 (29)	10 (48)	5 (42)	5 (45)	1 (20)	15 (39)

2. Estimation de l'incidence

a. Incidence cumulative des causes sida et non sida

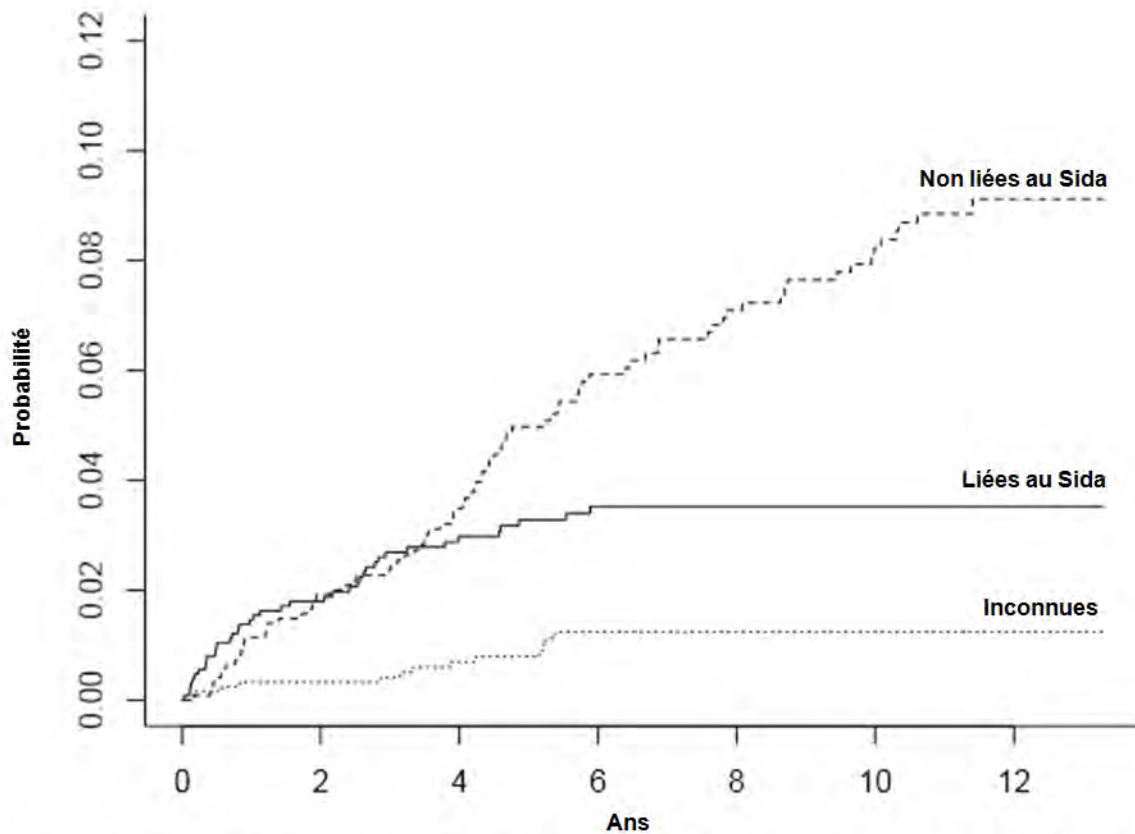


Figure 7 : Incidence cumulative des décès de causes principales liées au Sida, non liées au Sida et de causes inconnues, Aproco-Copilote ANRS CO8

La figure 7 montre l'incidence cumulative des décès liés au sida, non liés au SIDA, et de causes inconnues. La majorité des décès au cours des quatre premières années de traitement antirétroviral contenant une IP était secondaire à une pathologie classant sida. Puis parce que le nombre de décès liés au sida diminue avec le temps et un traitement antirétroviral hautement actif, l'incidence cumulative des décès non-décès liés au sida a dépassé celle des décès liés au sida après environ 4 ans de traitement antirétroviral. La courbe d'incidence cumulative des décès liés au sida s'infléchissait et restait stable après 6 ans de suivi en rapport avec l'absence de causes de décès principales liées au sida déclarées après 2003.

b. Incidence cumulative par type de cause de décès

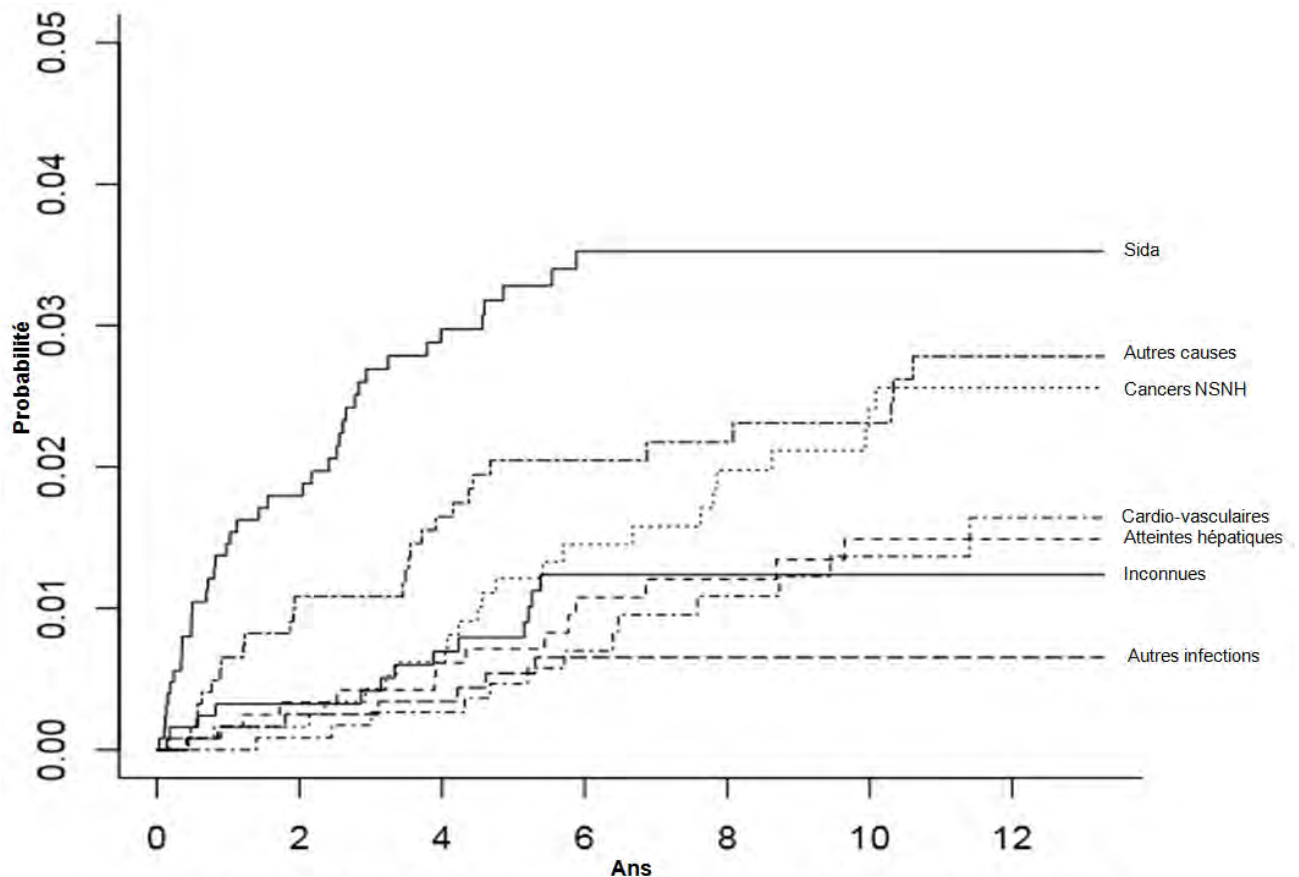


Figure 8 : Courbes d'incidence cumulative par type de cause de décès principale, Aproco-Copilote ANRS C08

La figure 8 montre l'incidence cumulative des décès par type de cause principale : pathologies classant sida, cancers NSNH, causes cardio-vasculaires, atteintes hépatiques secondaires à une infection à VHB ou VHC, autres pathologies infectieuses, autres causes et causes inconnues. Initialement l'incidence cumulative des causes cardio-vasculaires est plutôt faible et stable, mais après 4 ans de traitement antirétroviral par IP, cette dernière augmente de manière constante et régulière. Il en était de même des causes de cancers NSNH. Par ailleurs, l'incidence des causes liées à des atteintes hépatiques est d'évolution croissante régulière tout au long du suivi de la cohorte. La courbe d'incidence des autres causes se stabilisait et s'infléchissait après 6 ans de suivi en raison de la diminution de déclaration de décès « autres causes » à partir de 2003.

3. Etude de survie

a. Etude de survie

La médiane de suivi était de 8 ans et demi (espace interquartile de 4,0 à 11,3 ans), soit 101,7 mois (espace interquartile de 48,0 à 135,3 mois).

b. Survie par type de cause de décès

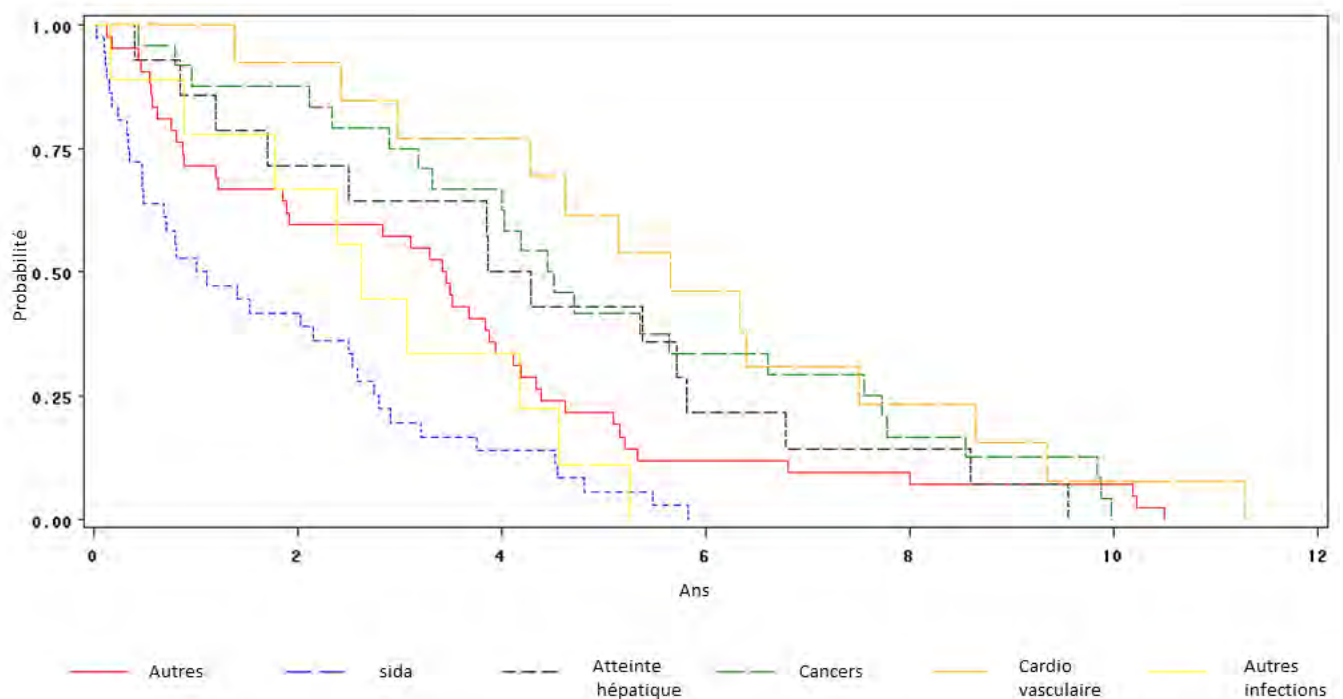


Figure 10 : Courbes de survie selon le type de causes principales de décès, ANRS C08 Aproco-Copilote

La figure 9 montrait les estimations de Kaplan-Meier de la probabilité de survivre en fonction du type de cause de décès. Il y avait une différence significative (Logrank test $p < 0,01$) entre les différents type de causes de décès initiaux.

c. Facteurs de risque de décès

Ajusté ou non sur d'autres facteurs pronostic comme l'âge, le sexe ou le statut naïf de traitement, le taux de lymphocytes T CD4+ était un facteur protecteur sur la survie et la

charge virale VIH plasmatique était un facteur délétère sur la survie tous types de causes de décès confondus.(Tableau 2)

**Tableau 2 : Hazard Ratios liés aux décès. Analyse multivariée.
Cohorte ANRS CO8 Aproco-Copilote**

	HR ajusté	IC à 95%	p
CD4	0,996	0,995 - 0,998	< 0,01
CV en log copies/ml	1,306	1,092 - 1,562	0,03
Sexe masculin	0,926	0,584 - 1,471	0,746
Age	0,998	0,978 - 1,019	0,843
Naïf de traitement ARV	1,135	0,765 - 1,684	0,53

Le gain d'un point de lymphocytes T CD4 multiplie par 0,996 le risque de décéder, toutes causes confondues (IC 95% [0,995 – 0,998]; p<0,01).

Le gain d'un point de charge virale plasmatique en log copies/ml multiplie par 1,31 le risque de décéder, toutes causes confondues (IC 95% [1,09 – 1,56]; p=0,03).

V. Discussion

1. Matériel et méthode

a. Design de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte nationale, multicentrique et prospective. En dehors du nombre important de patients inclus dans cette cohorte ainsi que de son recrutement national (47 centres) donc représentatif des personnes infectées par le VIH traitées et suivies en France, il est intéressant de souligner la longue durée de suivi. En effet, cette longue période (1997 à 2009) est une caractéristique singulière de la cohorte Aproco-Copilote par rapport aux autres études de cohorte de patients infectés par le VIH en France.

b. Passage d'Aproco à Copilote

Le principal point négatif secondaire à ce type de design est le biais lié aux perdus de vue.

Entre 1997 et 1999, 1281 patients infectés par le VIH et débutant un traitement comprenant une IP ont été inclus dans Aproco. Puis en 2003, a débuté Copilote, continuité d'Aproco, dans laquelle les mêmes patients ont été invités à poursuivre leur suivi. Au total lors de cette transition, 719 patients ont accepté d'être inclus dans Copilote, 95 patients ont refusés, 286 patients n'auraient pas été inclus dans Copilote et enfin pour 181 patients, seules des données concernant le suivi d'Aproco sont disponibles.

Par ailleurs, c'est également à partir de 2003 que l'on n'observe plus aucune cause de décès liés au sida. Il serait intéressant de réaliser une comparaison des caractéristiques des patients ayant acceptés d'être inclus dans Copilote avec les caractéristiques des patients ayant refusé l'inclusion dans Copilote, ou encore les perdus de vue afin d'évaluer la possibilité de survenue d'un biais. En effet, il serait possible que les patients acceptant de poursuivre leur suivi dans Copilote, avec les éventuelles contraintes que cela pourrait représenter, aient un profil particulier : bonne observance du traitement ARV, bonne restauration immunitaire avec taux de CD4 élevés et CV basse ou indétectable.

c. Causes initiales de décès

Le recueil de cette donnée pourrait être à l'origine d'un biais d'information. En effet, initialement, plusieurs causes de décès ont été recueillies sans hiérarchisation. Afin de réduire les biais liés à l'interprétation de la cause initiale, la détermination de cette dernière s'est appuyée sur un travail de standardisation spécialement conçu pour la classification des causes de décès des personnes infectées par le VIH-1³² et en conformité avec les pratiques du CépiDc. Par la suite, la fiche décès a été améliorée avec une hiérarchisation des causes et une

identification par le médecin d'une cause initiale de décès.

2. Causes principales de décès

a. Sida

Les causes de décès liés au sida représentaient les principales causes de décès dans Mortalité 2000 avec 47% des principales causes de décès et dans Mortalité 2005 avec 36 % des causes de décès. Dans Mortalité 2005, les patients décédés du sida (n=334) était âgé de 45 ans (âge médian), de sexe masculin pour 72 % des cas et avaient un nombre médian de CD4 de $45/\text{mm}^3$ (étendue interquartile 12-130/ mm^3) ainsi qu'une charge virale médiane de 4,5 log₁₀ copies/ml (étendue interquartile 2,4-5,3 log₁₀ copies/ml)³³. Dans Mortalité 2010 (cohorte ANRS EN20 Mortalité 2010)³⁴, les causes de décès secondaire au sida ne représentaient plus que 25% des causes de décès. Les pathologies les plus fréquentes (non cancéreuses) étaient en 2005 la leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP), l'infection à CMV, et la pneumocystose pulmonaire. En 2010 (après les cancers classant sida), il s'agissait de la pneumocystose pulmonaire, de la LEMP et de la toxoplasmose cérébrale (par ordre de fréquence) (cohorte ANRS EN20 Mortalité 2010).³⁸

Dans cette étude, 28% des décès étaient liés à une cause principale de décès classant sida sur toute la durée du suivi de la cohorte. Les patients décédés de pathologies sida étaient des hommes dans 70% des cas, avec un âge médian au moment du décès de 38 ans (étendue interquartile 37-45 ans). La médiane des CD4 au moment du décès était de 71,5/ mm^3 (étendue interquartile 22,5-186/ mm^3) et la médiane de la CV était de 3,30 log₁₀ copies/ml (étendue interquartile 2,60-5,73 log₁₀ copies/ml). Ainsi dans la cohorte Copilote, certaines des caractéristiques des patients infectés par le VIH et décédés d'une cause sida sont

retrouvées comme l'âge jeune, le sexe masculin prédominant, un taux de CD4 bas et une CV élevée.

Enfin, après 4 ans de traitement antirétroviral hautement actif, l'incidence cumulative des décès non-décès liés au sida dépasse celle des décès liés au sida. Ce résultat concorde avec les données issues d'une analyse collaborative de 13 études de cohortes de patients infectés par le HIV³⁵.

b. Cancers classant Sida

A la lumière des résultats de cette étude et des données de la littérature, les enjeux les plus importants parmi les décès de cancers classant sida, semblent concerner les lymphomes malins non Hodgkiniens (représentant dans la cohorte Aproco-Copilote 13 décès parmi 41 décès secondaires à un cancer) ainsi que les cancers liés au HPV (cancers du col utérin et cancer du canal anal, ce dernier n'étant pas classé dans les pathologies classant sida), bien qu'aucun décès secondaire à un cancer lié aux HPV n'ait été identifié dans cette étude.

Malgré une diminution de l'incidence des LMNH depuis les multithérapies antirétrovirales, le risque de survenue reste largement augmenté par rapport à celui de la population générale³⁶. Le principal facteur de risque de ces cancers est l'immunodépression. Une réplication virale non contrôlée constitue également un facteur de risque de survenue des LMNH, indépendamment du statut immunitaire^{37 38} ; Dans l'étude Oncovih ; le taux de survie global à un an des LMNH est de 65% (en excluant les lymphomes cérébraux)³⁹.

Par ailleurs, l'infection par les HPV est, tout comme dans la population générale, très fréquente chez les femmes infectées par le VIH y compris chez celles qui étaient traitées par antirétroviraux. La prévalence est de plus de 60% quel que soit l'âge selon Minkoff et al.⁴⁰ La persistance des HPV dans la muqueuse peut entraîner la formation de lésions cervicales

intraépithéliales (CIN) dont certaines sont des lésions précancéreuses (CIN3). D'après Paramsothy et al, le traitement antirétroviral a peu d'effet sur l'infection chronique et le risque de survenue de lésions précancéreuses et de cancer⁴¹. C'est pourquoi, un dépistage lors la découverte de la séropositivité puis un dépistage annuel des lésions induites par HPV à l'aide d'un frottis cervical, est recommandé.

Au niveau anal, l'infection à HPV peut également induire des néoplasies intraépithéliales, dont celles de haut grade sont à l'origine de la survenue du cancer anal. Les condylomes, liés à l'infection à HPV, sont généralement bénins, mais peuvent être associés à une néoplasie intraépithéliale de bas grade jusque dans 50 % des cas⁴².

Une prévalence et une incidence élevées d'infection à HPV du canal anal, surtout chez les homosexuels infectés par le VIH mais aussi chez les autres patients infectés à un moindre degré sont retrouvées dans plusieurs études réalisées avant l'ère des trithérapies^{43 44 45}. Ces mêmes études évoquent la possibilité que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des néoplasies intraépithéliales anales. Dans une cohorte de 236 patients majoritairement sous antirétroviraux et n'ayant pas de néoplasie intraépithéliale anale à l'inclusion, Conley L. et al. mettaient en évidence, qu'après 2 ans de suivi, 16 % des patients HSH présentaient une néoplasie intrépithéliales, 11% parmi les femmes, et 10% chez les patients non HSH⁴⁹. Piketty et al. et Guiguet et al. avec l'analyse de la cohorte FHDH-ANRS CO4 signalent qu'il existe une augmentation significative de l'incidence des cas de cancer du canal anal malgré l'introduction des trithérapies, surtout chez les HSH mais aussi au sein des autres groupes de patients infectés par le VIH^{46 47}. Guiguet et al. mettent en évidence une augmentation significative de l'incidence globale à 40 p. 100 000 patients-années dans la période 1999 – 2004 (75 p. 100 000 patients-années chez les HSH). Le risque de cancer du canal anal paraît être lié à la durée du déficit immunitaire profond et à la persistance d'une charge virale plasmatique

élevée (risque relatif = 1,3 par année avec des CD4 < 200/mm³, risque relatif = 1,2 par année avec une CV > 100000 copies/ml)⁵².

Les données de la cohorte américaine HOPS (HIV OutPatient Study) montrent une baisse de l'incidence des sarcomes de Kaposi, des cancers du col de l'utérus – mais curieusement pas des lymphomes non hodgkiniens – à partir de 1996⁴⁸. De même, dans la cohorte suisse, Swiss HIV Cohort Study (SHCS), concernant les cancers classant sida, on observe également une diminution entre les deux périodes (avant et après l'arrivée des HAART) pour le sarcome de Kaposi, le LMNH et le cancer du col de l'utérus^{49 50}.

c. Cancers NSNH

Les données de la cohorte américaine HOPS (HIV OutPatient Study) montrent qu'en ce qui concerne les cancers non classant sida, il existe un risque augmenté pour le cancer du poumon, le lymphome de Hodgkin, le cancer ano-rectal, ainsi que pour le mélanome, chez les patients séropositifs par rapport à la population générale⁵¹. Aucune différence d'incidence avec la population générale n'est observée pour les autres cancers.

D'autre part, les observations de la cohorte suisse, Swiss HIV Cohort Study (SHCS) soulignent que le risque de maladie de Hodgkin est plus élevé chez les patients séropositifs qu'en population générale, et ce risque augmente encore après l'arrivée des HAART. Cette cohorte met également en évidence une augmentation des cancers du foie, des poumons, des lèvres, de la cavité buccale et de l'oropharynx (observés uniquement chez les fumeurs), ainsi que de la peau (mais pas les mélanomes) chez les patients séropositifs par rapport à la population générale. Cette augmentation perdure à l'époque des HAART. Le risque relatif global de cancer est de 2,6 dans la période pré-HAART, et de 3,1 dans la période post-HAART.

L'incidence des cancers non classant sida les plus fréquents à l'origine de décès dans la cohorte Aproco Copilote (les cancers digestifs, cancers pulmonaires et cancers ORL) était similaire aux données de la littérature et notamment des enquêtes Mortalité 2000, 2005 et 2010. Effectivement, les résultats de l'enquête⁵², en France, montrent que les cancers non classant sida à l'origine de décès étaient, comme dans l'enquête Mortalité 2000, les cancers respiratoires, notamment les cancers du poumon et des voies respiratoires, les cancers digestifs, les cancers de l'anus, les cancers cutanés, les maladies de Hodgkin, les cancers du sein. Les décès par tumeur solide interviennent chez des patients dont la situation immuno-virologique est généralement bonne. D'ailleurs, chez les patients en succès immuno-virologique, la cause prédominante de décès est précisément les cancers non classant.

d. Atteintes hépatiques liées aux infections VHB/VHC

De nombreuses études se sont intéressées à l'influence respective du statut sérologique positif VHB ou VHC sur l'évolution du VIH et du statut VIH sur l'évolution des hépatites chez ces patients co-infectés, ainsi que de la morbi-mortalité. Les résultats sont d'ailleurs discordants. Sullivan. PS et al mettent en évidence par exemple que la co-infection VIH-VHC n'a aucun impact tant sur la réponse biologique à la mise sous ARV (taux de CD4 et charge virale) que sur l'évolution clinique (infections opportunistes et décès)⁵³. Par contre, Luca. A et al mettent en évidence une accélération de l'évolution clinique du VIH avec les sujets co-infectés VIH-VHC sans pour autant qu'il y ait une diminution de la réponse biologique à la mise sous ARV⁵⁴. D'autre part, Mathews. G et al, montrent que seule la co-infection VIH-VHB a un impact négatif sur l'évolution du VIH⁵⁵. Enfin, Bonacini et al mettent en évidence dans une étude de survie réalisée en 2004 que l'infection à VIH aggrave le pronostic de la maladie hépatique liée au VHC et au VHB, mais à l'inverse, les co-infections VIH-VHB et VHC n'aggravent pas la mortalité due au VIH⁵⁶.

Les 14 patients d'Aproco-Copilote décédés d'une atteinte hépatique liée aux VHB/VHC étaient infectés pour 85 % d'entre eux par le VHC et 23 % par le VHB. L'âge médian au décès était de 41 ans, 71% d'entre eux étaient naïfs de traitement antirétroviral pour le VIH et 42% exprimaient une consommation régulière d'alcool. Enfin, 4 décès étaient secondaires à un hépatocarcinome. Par comparaison à Mortalité 2005⁵⁷, parmi les 134 décès d'atteinte hépatique, 98 étaient dus au virus de l'hépatite C (VHC), 17 au virus de l'hépatite B (VHB) et 6 à une co-infection VHC-VHB. Au total 32 patients avaient un carcinome hépatocellulaire dû aux hépatites virales. Dans cette enquête, les patients décédés de cause hépatique avaient la durée médiane connue d'infection par le VIH la plus longue (15 ans). La moitié d'entre eux étaient consommateurs excessifs d'alcool.

Les trois études transversales Mortalité 2000, 2005 et 2010 soulignent que les décès liés aux atteintes hépatiques augmentaient entre 2000 et 2005 et que depuis 2010, une tendance à la stagnation est observée. Dans notre étude, l'incidence cumulative des causes de décès liées aux atteintes hépatiques paraît être d'évolution relativement croissante et régulière toute au long du suivi de la cohorte. L'ensemble de ces données plaiderait en faveur d'une meilleure prise en charge des hépatites virales liées au VHB et au VHC, d'une amélioration du dépistage, ainsi que d'une utilisation plus importante d'antirétroviraux également actifs sur le VHB, et la mise en œuvre de thérapies anti VHC plus actives. Une réduction du nombre de décès de cause hépatique virale pourrait encore être réalisée grâce à un meilleur accès au traitement de l'hépatite C pour les patients co-infectés par les VIH-VHC, à un dépistage plus précoce de l'hépatocarcinome et plus récemment à la mise à disposition de nouvelle anti-protéases hautement actives telles que le télaprevir ou le bocéprevir. Enfin la sensibilisation et la prévention à l'égard des risques d'une consommation excessive d'alcool ne doivent pas être négligées au vu de la proportion importante de personnes reconnaissant une consommation régulière d'alcool dans ce groupe de patients infectés.

e. Causes cardio-vasculaires

Les causes cardio-vasculaires les plus fréquentes de décès dans Aproco-Copilote étaient les cardiopathies ischémiques et les cardiomyopathies compliquées d'insuffisance cardiaque. Les cardiopathies ischémiques sont la principale cause de décès dans l'enquête Mortalité 2005 avec 34 décès parmi les 80 de causes cardiovasculaires. Ensuite venaient les accidents vasculaires cérébraux et l'hypertension artérielle pulmonaire. Les patients décédés de cause cardiovasculaire avaient le nombre médian de CD4 le plus élevé (338/mm³) et 29 % avaient une dyslipidémie ayant justifié une prise en charge.

Dans notre étude, l'incidence cumulative des causes cardio-vasculaires est plutôt faible et stable initialement. Après 4 ans de traitement antirétroviral contenant une IP, elle augmente de manière constante et régulière. Cette augmentation peut être expliquée par la fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires accumulés (dont le traitement par IP) et le vieillissement des patients infectés par le VIH.

La population infectée par le VIH est une population « jeune », d'où un âge moyen des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde variant entre 40 et 45 ans dans les différentes séries. La prévalence et la consommation de tabac est plus importante que dans la population générale. Le traitement antirétroviral, notamment les IP, favorise l'apparition d'une dyslipidémie chez plus de 50% des sujets traités^{58 59}. Bergersen et al. ont démontré que les patients infectés par le VIH ont un risque de maladie coronaire plus élevé que la population générale, avec un nombre de sujets présentant un score de Framingham à 10 ans supérieur à 20% soit deux fois plus élevé qu'au sein de la population non infectée⁶⁰. Les équipes de Barbaro et de Schechter ont rapporté qu'il existerait une toxicité vasculaire directe du virus sur

la paroi artérielle^{61 62}. Une autre sous-étude d'Aproco⁶³ a comparé la distribution des facteurs de risque cardiovasculaires dans une population de 227 sujets infectés par le VIH (35-44 ans) sous traitement ARV incluant une IP et chez les 527 patients non infectés par le VIH de l'étude MONICA. On note chez les patients infectés par le VIH une prévalence plus faible de l'hypertension artérielle, un taux de HDL-cholestérol plasmatique plus faible, une prévalence plus importante du tabagisme, une augmentation du rapport taille/hanche et une augmentation du taux de triglycérides plasmatiques par rapport à la population générale.

Le risque d'infarctus du myocarde chez le sujet séropositif est lié à plusieurs facteurs : tabagisme, dyslipidémie, toxicomanie (la consommation de drogues illicites, en particulier de cocaïne, est beaucoup plus fréquente que dans la population générale), diabète, lipodystrophie (son incidence tend à diminuer avec les nouveaux antirétroviraux), dysfonction endothéliale, troubles de l'hémostase, les antirétroviraux (notamment les inhibiteurs de protéase). La durée d'exposition aux inhibiteurs de protéase jouerait un rôle important dans le risque d'infarctus du myocarde. Toute année d'exposition aux IP augmente le risque d'infarctus du myocarde.

D'autre part, bien qu'il semble que le nombre de vaisseaux atteints, l'extension et la sévérité de la maladie coronarienne soit identique entre le sujet VIH et non VIH, la récurrence ischémique ou la re-sténose coronaire sont plus fréquentes.

L'augmentation de l'espérance de vie des patients infectés par le virus du sida dans les pays développés fait craindre, dans les années à venir, une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires, en particulier coronaires aigus, chez les patients vieillissants infectés par le VIH.

f. Suicide et overdose, toxicomanie, intoxication

La répartition des décès par suicide sur les trois études transversales Mortalité 2000, 2005 et 2010 était respectivement la suivante : 3,9%, 5% et environ 5% des causes totales de décès. Les décès par overdose, toxicomanie, intoxication représentaient 1,8% en 2000, 1, % en 2005 et environ 1% en 2010.

Dans cette étude 4% des causes totales de décès sont des suicides, et les overdoses, toxicomanies, intoxications sont à l'origine de 3,8% des décès.

g. Mortalité des patients infectés par le VIH comparée à celle de la population générale, données issues de la littérature

L'étude suisse de cohorte VIH (SHCS) de 1997 à 2001 compare les taux de mortalité des patients infectés par le VIH à ceux de la population de référence suisse. Chez les patients qui ont été mis sous HAART avec succès et qui n'étaient pas co-infectés par le virus de l'hépatite C, le taux de mortalité en excès était inférieur à cinq pour mille par an. Les patients atteints de cancer traités avec succès avaient les mêmes taux de mortalité en excès⁶⁴.

Dans notre étude, on n'observe plus aucun décès de cause Sida après 2003, soit 6 ans environ après le début des inclusions. L'étude de Lewden et al., compare la mortalité des patients infectés par le VIH à celle de la population générale au sein des cohortes Aproco et Aquitaine⁶⁵. Les personnes dont la mortalité avait baissé jusqu'à atteindre les taux observés dans la population la population générale étaient celles qui avaient atteint une réponse immunologique avec des CD4 supérieurs à 500/mm³ et qui ont été suivies et traitées de façon prolongée. Les personnes qui avaient participé à cette étude avaient débuté un traitement antirétroviral à la fin des années 1990, et de nouvelles molécules plus efficaces et mieux

tolérées ont été progressivement disponibles. Ceci posait l'hypothèse que la durée des traitements antirétroviraux nécessaire pour obtenir une telle diminution de la mortalité était à l'époque inférieure à 6 ans (après une mise sous IP). Seuls les SMR (standardized mortality ratio) (rapport entre le nombre de décès observés dans la population d'étude et le nombre de décès qui serait attendus dans cette population si les taux de mortalité étaient ceux de la population générale.) estimés lorsque les CD4 étaient supérieurs à 500/mm³ et après 6 ans de suivi se rapprochaient de la valeur 1, et correspondait donc à une mortalité similaire à la population générale⁷¹.

3. Implications dans la prise en charge des patients

a. Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention selon le groupe d'experts cancers classant sida

Du fait d'un taux de survie à 2 ans après un diagnostic de cancer significativement plus faible chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés, suggérant soit des formes plus sévères et découvertes à un stade paradoxalement plus tardif alors que ces patients sont régulièrement suivis sur le plan médical, soit une prise en charge non optimale, le groupe d'experts recommande à ce jour :

- de proposer aux adolescentes infectées par le VIH la vaccination anti-HPV dans les mêmes conditions que la population générale.
- de pratiquer tous les ans chez les femmes infectées par le VIH un frottis cervical pour le dépistage des dysplasies. Une colposcopie doit être réalisée devant toute anomalie cytologique.

- de réaliser un examen proctologique annuel chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez tout patient ayant un antécédent de condylome anogénital et chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin.

A fortiori pour les cancers classant sida, il existe une association significative entre l'immunodépression, même modérée et le risque de survenue de tumeurs chez les personnes infectées par le VIH. De plus, une répllication virale VIH non contrôlée est associée à une augmentation de la fréquence de survenue des lymphomes et à une moindre survie des patients pour ces néoplasies ; ainsi est-il recommandé l'obtention et le maintien d'un taux de $CD4 > 500/mm^3$ et d'une charge virale VIH plasmatique indétectable.

b. Recommandations en populations générales de prévention et dépistage des cancers NSNH

Le dépistage du cancer colorectal fait l'objet d'un programme national organisé par les pouvoirs publics. Tous les deux ans, les hommes et les femmes de 50 à 74 ans sont ainsi invités à réaliser un test de dépistage n'ayant pas de facteur de risque. Il se fonde sur un test au gaïac type Hemocult® (gFOBT) ou de nouvelles méthodes de dépistage, les tests immunologiques (iFOBT), qui permettent de rechercher du sang occulte dans les selles. Ensuite, une coloscopie totale est proposée aux individus dépistés positifs pour rechercher un cancer ou un polype (généralement résecable au cours de la coloscopie).

Le dépistage du cancer du sein, organisé par les pouvoirs publics, est généralisé sur l'ensemble du territoire depuis 2004. Il concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans, invitées à se faire dépister tous les deux ans (mammographie avec double lecture et examen clinique des seins), sans avance de frais.

Les recommandations en population générale française pour le dépistage de ces deux cancers concernent les sujets à partir de 50 ans. Cependant, la population infectée par le VIH est une

population jeune. Si l'on prend pour exemple la population de la cohorte Aproco-Copilote, l'âge médian au décès, toutes causes confondues, était de 42 ans. Plus spécifiquement, l'âge médian au décès secondaire à un cancer NSNH était de 54 ans. Les cancers digestifs représentaient 6% des décès toutes causes confondues, 20% des cancers (classant sida et non classant sida) et 2 cancers colorectaux ont été déclarés (soit un quart des cancers digestifs). Sachant également que la survie des patients infectés par le VIH présentant un cancer est moins bonne, suggérant des formes de cancers plus sévère et découverte à un stade plus tardif malgré le suivi médical, et une prise en charge non optimale. Ceci ouvre la discussion sur l'intérêt et le bénéfice à réaliser ces dépistages (dépistage du cancer colorectal et du cancer du sein) au sein de la population infectée par le VIH avant 50 ans.

c. Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention cancers NSNH

Dans cette étude, les décès par cancers les plus fréquents sont les cancers digestifs, pulmonaires et ORL, représentant 74% des décès secondaires à des cancers NSNH.

Concernant les cancers NSNH, actuellement les experts recommandent :

- de lutter contre le tabagisme pour limiter les facteurs de risques cardiovasculaires et en raison de la fréquence de causes de cancers broncho-pulmonaires et ORL chez les sujets infectés et de proposer aux patients fumeurs un sevrage tabagique, si possible en relation avec un centre antitabac.
- de favoriser un diagnostic précoce du cancer bronchique, par une attention particulière à la sémiologie respiratoire en particulier chez les patients fumeurs. Le dépistage systématique par imagerie chez le sujet asymptomatique n'est en revanche pas recommandé.

d. Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention atteinte hépatique

L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH en population générale, 42% des patients de la cohorte Aproco-Copilote, et l'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers la cirrhose. Dans Aproco-Copilote, on dénombre 8 décès directement liés à une cirrhose et 3 décès suite à un hépatocarcinome, secondaires au VHC.

La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à environ 7 % chez les patients infectés par le VIH (8% dans Aproco-Copilote)

Ainsi est –il actuellement recommandé :

- de renforcer les mesures de dépistage et de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC, et à l'égard des risques d'une consommation excessive d'alcool
- de dépister systématiquement les co-infections par les virus des hépatites B et C et de les traiter pour limiter l'incidence des cirrhoses et des hépatocarcinomes
- de réaliser tous les 6 mois, chez les patients infectés par le VHC et/ou le VHB et présentant une fibrose sévère (F3, F4), une échographie hépatique (éventuellement complétée d'une IRM) pour dépister précocement un hépatocarcinome; ce dépistage est également recommandé, quelque soit le degré de fibrose, chez les patients porteurs d'Ag Hbs avec transaminases et/ou ADN-VHB plasmatique élevés.

e. Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention CV

Pour les 13 décès de cause cardiovasculaire, les causes les plus fréquentes étaient les cardiopathies ischémiques (n=3, 23 %) et les cardiomyopathies compliquées d'insuffisance cardiaque (n=3, 23 %).

Il semble que l'incidence des pathologies coronaires soient augmentée chez les patients infectés et traités par antirétroviraux ; 23% de cardiopathies ischémiques dans Aproco-Copilote. Afin de limiter la morbi-mortalité liées à ces pathologies, une prévention et prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires est nécessaire.

Les recommandations françaises de prévention et prises en charge dans ce domaine sont les suivantes :

- tout sujet infecté par le VIH doit être considéré comme un sujet avec déjà un facteur de risque d'accident coronaire.
- l'objectif minimal du traitement hypolipémiant est d'atteindre un cholestérol LDL inférieur à 1,9 g/l et est fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire
- tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de protéase (IP) ; car elles peuvent être la cause de complications et effet indésirables graves
- plusieurs statines sont contre-indiquées en raison de l'interaction avec le cytochrome P450 3A4 et le traitement par IP. Elles voient leur taux plasmatique augmenter avec un risque accru de rhabdomyolyse : la simvastatine, est-elle ainsi strictement contre-indiquée ; l'atorvastatine, qui peut être utilisée, mais à sa dose la plus faible (10mg/j) et avec des dosages de créatine phosphokinase rapprochés.
- la dyslipidémie doit être de préférence traitée avec de la pravastatine, de la fluvastatine ou de la rosuvastatine. Cette dernière aurait une efficacité double sur la baisse de cholestérol LDL chez le sujet infecté par le VIH sous IP comprenant le ritonavir.

- en cas d'hypertriglycéridémie, les fibrates peuvent être prescrits pour diminuer le risque de pancréatite aiguë.
- le patient devra être fortement encouragé à arrêter le tabac, en lui expliquant que son association avec les inhibiteurs de protéase est risquée, d'autant plus qu'une dyslipémie y est associée.
- le risque cardiovasculaire de chaque patient devra être évalué avant l'instauration du traitement antirétroviral et pendant toute sa durée.

f. Recommandations pour la prise en charge, le dépistage et prévention suicide addiction

Malgré les progrès scientifiques et médicaux réalisés en l'espace d'une trentaine d'années, et qui ont radicalement changé le pronostic et la qualité de vie des patients, au-delà de l'acuité de la révélation de la séropositivité, l'infection par le VIH est devenue aujourd'hui une maladie chronique qui entraîne toujours autant de souffrance et peut provoquer des troubles psychologiques ou psychiatriques motivant une prise en charge spécifique.

Le groupe d'experts rappelle donc l'importance des psychologues dans la prise en charge globale des patients. Leur intervention est notamment requise lors de l'annonce, de la prise en charge au long cours des patients, mais elle peut être également bénéfique au décours d'une hospitalisation ou lors des bilans annuels⁶⁶.

La proportion des décès par suicide (4% dans Aproco-Copilote) et de décès liés à une addiction (consommation de drogues, de médicaments, d'alcool,...) justifie une vigilance accrue concernant la santé mentale de ces patients.

VI. Conclusion

Les caractères de l'infection à VIH ont énormément évolué ces trente dernières années et évoluent encore constamment au gré de l'amélioration des thérapeutiques, de la modification de la prise en charge ainsi que des mesures de prévention. Ainsi est-il indispensable d'en connaître précisément et en temps réel l'évolution et les caractéristiques afin d'orienter les politiques de prévention, de prise en charge et de dépistage dans le but d'améliorer sans cesse l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH.

Cette étude ancillaire de la cohorte ANRS CO8, Aproco-Copilote, cohorte française de patients infectés par le VIH suivis pendant une dizaine d'années, est extrêmement riche d'informations et vient compléter l'ensemble des données épidémiologiques sur le sujet. Cette analyse essentiellement descriptive mérite d'être complétée afin de mettre en évidence les facteurs de risques de décès précoces et tardifs chez les patients infectés par le VIH au sein de cette cohorte. Il serait également intéressant de mesurer le lien entre les taux de lymphocytes T CD4, la charge virale VIH plasmatique et la survenue de décès par types de causes initiales de décès. Elle renseigne d'ores et déjà, sur une évolution intéressante des causes initiales de décès des personnes infectés par le VIH et traités par antirétroviraux avec une nette diminution des causes sida, une relative stabilité des décès secondaires à une atteinte hépatique liée aux VHC/VHB et une tendance à l'augmentation des cancers NSNH et des causes cardiovasculaires.

Cette étude renforce l'idée de la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire de ces patients. A l'issue de cette analyse, où les cancers représentent 28% des causes de mortalité, une prise en charge pluridisciplinaire oncologique notamment, apparaît indispensable en termes de prévention, de dépistage et surtout de traitement, afin d'améliorer encore et toujours la qualité de vie et l'espérance de vie des patients infectés par le VIH.

Bibliographie

- ¹ Journée Mondiale Sida-2011. Rapport ONUSIDA. 2011.
www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_fr.pdf.
- ² Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J et al. Dépistage Du VIH Et Découvertes De Séropositivité, France, 2003-2010. *BEH* 2011, 43-44, 446-454.
- ³ Plan National De Lutte Contre Le VIH/Sida et Les IST 2010-2014", 2010
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf.
- ⁴ Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population," *JAMA*, 2008, 1 : 51-59.
- ⁵ Lewden C, Raffi F, Chêne G et al. Mortality in a cohort of HIV-infected adults started on a protease inhibitor-containing therapy: standardization to the general population. *J. Acquir Immune Defic. Syndr* .,1999, 26, 5 : 480-482.
- ⁶ Lewden C, Chêne G, Morlat 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, 46, 1 : 72-77.
- ⁷ Lohse N, Hanse A-B Eg, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Anna Intern Med*, 2007, 2007. 146(2) : 87-95.
- ⁸ van Sighem AI, van de Wiel, Ghani AC Ghani AC et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003. 17(15): 2227-2236.
- ⁹ Lewden C, Raffi F, Chêne G et al. Mortality in a cohort of HIV-infected adults started on a protease inhibitor-containing therapy: standardization to the general population. *J. Acquir Immune Defic. Syndr*.,1999, 26, 5 : 480-482.
- ¹⁰ Pacheco AG, Tuboi SH, May SB et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio De Janeiro, Brazil. *J. Acquir Immune Defic. Syndr*. 2009. 51(5) : 624-630.
- ¹¹ Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J. Acquir Immune Defic. Syndr*.,2006. 43,(1) : 27-34.
- ¹² Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS*, 2009. 23(16): 2107-2114.
- ¹³ May T, Salmon D, Bonnet F et al. "Mortalité 2005" Study in collaboration with Mortavic. *Med Mal Infect*, 2005. 35 Suppl 2 : 28-30.
- ¹⁴ Lewden C 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*,2008. 48(5) : 590-598.
- ¹⁵ Deeks SG et al. HIV-1 Protease Inhibitors. A Review for Clinicians. *JAMA*, 1997. 277(2): 145-153.
- ¹⁶ Danner SA et al. A Short-term Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Ritonavir, an Inhibitor of HIV-1 Protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *The New England Journal of Medicine* 333, no. 23 (December 7, 1995): 1528-1533.

-
- ¹⁷ Bernard Masquelier et al., "Mechanisms of Early Virologic Failure in Antiretroviral-naïve Patients Starting Protease Inhibitor-containing Regimens: The APROVIR Study," *The Journal of Infectious Diseases* 186, no. 10 (November 15, 2002): 1503–1507.
- ¹⁸ V Le Moing et al., "Clinical, Biologic, and Behavioral Predictors of Early Immunologic and Virologic Response in HIV-infected Patients Initiating Protease Inhibitors," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 27, no. 4 (August 1, 2001): 372–376.
- ¹⁹ M Savès et al., "Hepatitis B or Hepatitis C Virus Infection Is a Risk Factor for Severe Hepatic Cytolysis After Initiation of a Protease Inhibitor-containing Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients. The APROCO Study Group," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, no. 12 (December 2000): 3451–3455.
- ²⁰ Marianne Savès et al., "Factors Related to Lipodystrophy and Metabolic Alterations in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy," *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 34, no. 10 (May 15, 2002): 1396–1405.
- ²¹ Jacqueline Capeau et al., "Ten-year Diabetes Incidence in 1046 HIV-infected Patients Started on a Combination Antiretroviral Treatment," *AIDS (London, England)* 26, no. 3 (January 28, 2012): 303–314.
- ²² Marianne Savès et al., "Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection Compared with the General Population," *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 37, no. 2 (July 15, 2003): 292–298.
- ²³ Bruno Spire et al., "Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapies (HAART) in HIV-infected Patients: From a Predictive to a Dynamic Approach," *Social Science & Medicine (1982)* 54, no. 10 (May 2002): 1481–1496.
- ²⁴ P Carrieri et al., "The Dynamic of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: Results from the French National APROCO Cohort," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 28, no. 3 (November 1, 2001): 232–239.
- ²⁵ M Préau et al., "[Health Related Quality of Life and Lipodystrophy Syndrome Among HIV-infected Patients]," *L'Encéphale* 32, no. 5 Pt 1 (October 2006): 713–719.
- ²⁶ Karine Lamiraud et al., "Adherence to and Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Treatment for HIV Infection: Assessing the Bidirectional Relationship," *Medical Care* 50, no. 5 (May 2012): 410–418.
- ²⁷ H Putter, M Fiocco, and R B Geskus, "Tutorial in Biostatistics: Competing Risks and Multi-state Models," *Statistics in Medicine* 26, no. 11 (May 20, 2007): 2389–2430.
- ²⁸ Tristan Ferry et al., "Uncontrolled Viral Replication as a Risk Factor for non-AIDS Severe Clinical Events in HIV-infected Patients on Long-term Antiretroviral Therapy: APROCO/COPILOTE (ANRS CO8) Cohort Study," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 51, no. 4 (August 1, 2009): 407–415.
- ²⁹ Jacqueline Neuhaus et al., "Risk of All-cause Mortality Associated with Nonfatal AIDS and Serious non-AIDS Events Among Adults Infected with HIV," *AIDS (London, England)* 24, no. 5 (March 13, 2010): 697–706.
- ³⁰ Kate Buchacz et al., "AIDS-defining Opportunistic Illnesses in US Patients, 1994-2007: a Cohort Study," *AIDS (London, England)* 24, no. 10 (June 19, 2010): 1549–1559.
- ³¹ Colette Smith et al., "Factors Associated with Specific Causes of Death Amongst HIV-positive Individuals in the D:A:D Study," *AIDS (London, England)* 24, no. 10 (June 19, 2010): 1537–1548.
- ³² Charlotte Lewden 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)," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 48, no. 5 (August 15, 2008): 590–598.

-
- ³³ Charlotte Lewden et al., "Causes De Décès En France En 2005 Des Adultes Infectés Par Le VIH Et Évolution Par Rapport à 2000", no. 48 (November 28, 2006): 379–382.
- ³⁴ Philippe Morlat et al., "Evolution of Causes of Death Among HIV-infected Patients Between 2000 and 2010: Results of the French National Survey 'ANRS EN20 Mortalité 2010'" 19th CROI. Seattle 2012., no. Abstract 1130 (n.d.).
- ³⁵ "Causes of Death in HIV-1-infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies," *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 50, no. 10 (May 15, 2010): 1387–1396.
- ³⁶ EA Engels, RM Pfeiffer, and JJ et al. Goedert, "Trends in Cancer Risk Among People with AIDS in the United States 1980-2002", no. 20 (6AD): 1645–1654.
- ³⁷ Mathias Bruyand et al., "Role of Uncontrolled HIV RNA Level and Immunodeficiency in the Occurrence of Malignancy in HIV-infected Patients During the Combination Antiretroviral Therapy Era: Agence Nationale De Recherche Sur Le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort," *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 49, no. 7 (October 1, 2009): 1109–1116.
- ³⁸ Marguerite Guiguet et al., "Effect of Immunodeficiency, HIV Viral Load, and Antiretroviral Therapy on the Risk of Individual Malignancies (FHDH-ANRS CO4): a Prospective Cohort Study," *The Lancet Oncology* 10, no. 12 (December 2009): 1152–1159.
- ³⁹ E Lanoy et al., "Cancers Chez Les Patients Infectés Par Le VIH En France En 2006 : L'étude OncoVIH", no. 45–46 (n.d.): 443–447.
- ⁴⁰ Dominique Salmon-Ceron et al., "Emerging Role of Hepatocellular Carcinoma Among Liver-related Causes of Deaths in HIV-infected Patients: The French National Mortalité 2005 Study," *Journal of Hepatology* 50, no. 4 (April 2009): 736–745.
- ⁴¹ Pangaja Paramsothy et al., "The Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Human Papillomavirus Clearance and Cervical Cytology," *Obstetrics and Gynecology* 113, no. 1 (January 2009): 26–31.
- ⁴² Laurent Abramowitz et al., "Anal Squamous Intraepithelial Lesions and Condyloma in HIV-infected Heterosexual Men, Homosexual Men and Women: Prevalence and Associated Factors," *AIDS (London, England)* 21, no. 11 (July 11, 2007): 1457–1465.
- ⁴³ Joel M Palefsky et al., "Anal Intraepithelial Neoplasia in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era Among HIV-positive Men Who Have Sex with Men," *AIDS (London, England)* 19, no. 13 (September 2, 2005): 1407–1414.
- ⁴⁴ A Kreuter et al., "Anal Carcinoma in Human Immunodeficiency Virus-positive Men: Results of a Prospective Study from Germany," *The British Journal of Dermatology* 162, no. 6 (June 2010): 1269–1277.
- ⁴⁵ L Conley, T Bush, and T Darragh, "Incidence and Predictors of Abnormal Anal Cytology in the Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy (SUN)" 17th CROI, San Francisco 2010, no. Abstract 1130 (n.d.).
- ⁴⁶ Christophe Piketty et al., "Marked Increase in the Incidence of Invasive Anal Cancer Among HIV-infected Patients Despite Treatment with Combination Antiretroviral Therapy," *AIDS (London, England)* 22, no. 10 (June 19, 2008): 1203–1211.
- ⁴⁷ Marguerite Guiguet et al., "Effect of Immunodeficiency, HIV Viral Load, and Antiretroviral Therapy on the Risk of Individual Malignancies (FHDH-ANRS CO4): a Prospective Cohort Study," *The Lancet Oncology* 10, no. 12 (December 2009): 1152–1159.
- ⁴⁸ Pragna Patel et al., "Incidence of Types of Cancer Among HIV-infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992-2003," *Annals of Internal Medicine* 148, no. 10 (May 20, 2008): 728–736.

-
- ⁴⁹ Gary M Clifford et al., "Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations with Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy," *Journal of the National Cancer Institute* 97, no. 6 (March 16, 2005): 425–432.
- ⁵⁰ Christian Jaggy et al., "Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss General Population," *Lancet* 362, no. 9387 (September 13, 2003): 877–878.
- ⁵¹ Patel et al., "Incidence of Types of Cancer Among HIV-infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992-2003."
- ⁵² Lanoy E, Spano JP, Bonnet F et al. Cancers chez les patients infectés par le VIH en France en 2006: l'étude OncoVIH. BEH 2008. 45-46 : 443-447.
- ⁵³ Patrick S Sullivan et al., "Effect of Hepatitis C Infection on Progression of HIV Disease and Early Response to Initial Antiretroviral Therapy," *AIDS (London, England)* 20, no. 8 (May 12, 2006): 1171–1179.
- ⁵⁴ Andrea De Luca et al., "Coinfection with Hepatitis Viruses and Outcome of Initial Antiretroviral Regimens in Previously Naive HIV-infected Subjects," *Archives of Internal Medicine* 162, no. 18 (October 14, 2002): 2125–2132.
- ⁵⁵ Gail Mathews and Sanjay Bhagani, "The Epidemiology and Natural History of HIV/HBV and HIV/HCV Co-infections," *Journal of HIV Therapy* 8, no. 4 (November 2003): 77–84.
- ⁵⁶ Maurizio Bonacini et al., "Survival in Patients with HIV Infection and Viral Hepatitis B or C: a Cohort Study," *AIDS (London, England)* 18, no. 15 (October 21, 2004): 2039–2045.
- ⁵⁷ Lewden et al., "Causes De Décès En Fance En 2005 Des Adultes Infectés Par Le VIH Et Évolution Par Rapport à 2000."
- ⁵⁸ A Carr et al., "Diagnosis, Prediction, and Natural Course of HIV-1 Protease-inhibitor-associated Lipodystrophy, Hyperlipidaemia, and Diabetes Mellitus: a Cohort Study," *Lancet* 353, no. 9170 (June 19, 1999): 2093–2099.
- ⁵⁹ D Périard et al., "Atherogenic Dyslipidemia in HIV-infected Individuals Treated with Protease Inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study," *Circulation* 100, no. 7 (August 17, 1999): 700–705.
- ⁶⁰ B M Bergersen et al., "Elevated Framingham Risk Score in HIV-positive Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy: Results from a Norwegian Study of 721 Subjects," *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 23, no. 8 (August 2004): 625–630.
- ⁶¹ G Barbaro, G Barbarini, and A M Pellicelli, "HIV-associated Coronary Arteritis in a Patient with Fatal Myocardial Infarction," *The New England Journal of Medicine* 344, no. 23 (June 7, 2001): 1799–1800.
- ⁶² A D Schechter et al., "HIV Envelope Gp120 Activates Human Arterial Smooth Muscle Cells," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, no. 18 (August 28, 2001): 10142–10147.
- ⁶³ Marianne Savès et al., "Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection Compared with the General Population," *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 37, no. 2 (July 15, 2003): 292–298.
- ⁶⁴ Jaggy et al., "Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss General Population."
- ⁶⁵ Charlotte Lewden 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," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 46, no. 1 (September 1, 2007): 72–77.
- ⁶⁶ Yeni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010", 2010.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf.



RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La mortalité des patients infectés par le VIH a diminué depuis l'utilisation des traitements antirétroviraux et notamment depuis les traitements hautement actifs en 1996. Cependant elle reste supérieure à celle de la population générale. La répartition des causes de décès chez les patients infectés par le VIH a également évolué ainsi que l'ont montré plusieurs études.

Les objectifs de cette étude ancillaire de la cohorte APROCO-COPILOTE, cohorte nationale, multicentrique, était de décrire la répartition des causes de décès des patients infectés par le VIH dans la cohorte, ainsi que leur évolution durant la période de suivi.

Au total 1281 patients ont été inclus dans la cohorte APROCO-COPILOTE dont le suivi s'étend de 1997 à 2009. Cette cohorte comptait 138 décès, dont 80 % étaient des hommes, 42 % infectés par le VHC, 8 % infectés par le VHB, et 45 % étaient naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion. Au moment du décès, l'âge médian était de 42 ans ; la médiane de lymphocytes CD4 était à $240/\text{mm}^3$ et la charge virale médiane à $2,57 \log_{10}$ copies/ml. Les causes de décès inconnues représentaient 10 % des cas (n=14). Les principales causes initiales de décès étaient : le sida (28 %), les cancers non classant sida et non liés aux hépatites (NSNH) (17 %), les atteintes hépatiques virales (co-infections VHB, VHC) (10%), les atteintes cardio-vasculaires (9%), les infections non classant sida (5 %) et le suicide (4 %). Parmi les causes sida évoluant vers le décès, le lymphome malin non hodgkinien (26 %), la leucoencéphalite multifocale progressive (15 %) et l'infections à mycobactéries atypiques (10 %) étaient les plus fréquentes. Le sarcome de Kaposi et la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* représentaient 15 % des causes sida. Parmi les 23 décès liés à des cancers non classant sida et non liés aux hépatites, les localisations les plus fréquentes étaient digestives (30 %) et pulmonaires (22 %).

Les causes de décès liées au Sida représentaient environ un quart des causes initiales de décès des patients infectés par le VIH inclus dans la cohorte. Sur les dernières années, les causes de décès liées au Sida diminuaient et s'amendaient complètement après 2003. En effet, plus récemment, les patients décédaient d'autres causes, notamment de cancers ou de causes cardio-vasculaires. La distribution des causes de décès des patients suivis dans cette cohorte était comparable avec les données de la littérature en particulier française et notamment l'évolution de la mortalité des patients infectés par le VIH au travers des trois enquêtes Mortalité : Mortalité 2000, Mortalité 2005 et Mortalité 2010. La poursuite de l'étude des causes de décès chez les patients infectés par le VIH permet d'adapter les mesures de prévention (place importante du dépistage) et les traitements pour augmenter leur espérance de vie.

TITRE EN ANGLAIS

Mortality in ANRS CO8 Aproco-Copilot cohort

Main death causes and evolution of their incidence for patients infected with HIV

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : Epidémiologie, Infection à VIH, Mortalité, Incidence cumulative et risques compétitifs

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
