

L'infection à VIH après 10 ans de traitements antirétroviraux actifs dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH)

Murielle Mary-Krause (murielle.marykrause@ccde.chups.jussieu.fr)^{1,2}, Johann Fichou³, Émilie Lanoy^{1,2}, Laurence Lièvre^{1,2}, Dominique Costagliola^{1,2} et le Groupe d'épidémiologie clinique de l'ANRS CO4 FHDH⁴

1 / Inserm U720, Paris, France 2 / Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, UMR 5720, Paris, France 3 / Inserm-Transfert SA, Paris, France 4 / <http://www.ccde.fr>

Résumé / Abstract

Cet article présente un état des lieux de l'infection par le VIH en France après 10 ans d'utilisation de combinaisons de thérapies antirétrovirales (cART), à partir de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH).

Le visage de l'épidémie a changé au cours des 10 dernières années pour une infection affectant de plus en plus de femmes (32 % en 2005), et en particulier des femmes d'Afrique subsaharienne. La population prise en charge a également vieilli, avec un pourcentage croissant de sujets de plus de 50 ans (22 % en 2005). En 2005, 79 % des patients pris en charge étaient traités. Malheureusement, un tiers des patients était pris en charge tardivement, entraînant un sur-risque de mortalité pendant quatre ans. Grâce aux cART, une réduction importante du sida et des décès a été observée, avec en parallèle une diversification de la morbidité due au vieillissement de la population et aux complications de l'infection à VIH, liées ou non aux traitements.

Il est donc important pour les 10 ans à venir d'encourager une prise en charge précoce. Par ailleurs, la prise en charge des patients doit être globale, prenant en compte les sur-risques de maladies cardiovasculaires et de cancers.

HIV infection after 10 years of combined antiretroviral therapy in the French Hospital Database on HIV infection (ANRS CO4 FHDH)

This article presents the current situation of HIV infection in France after 10 years of combined antiretroviral therapy (cART) from the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4 FHDH). The face of the epidemic has changed over the last 10 years. The HIV-infected population under care includes an increasing proportion of women (32% in 2005), in particular from sub-Saharan Africa. This population is ageing, with an increased percentage of subjects over 50 years of age (22% in 2005). In 2005, 79% of patients under care were treated. Unfortunately, delayed access to care is common in France, one third, and has a negative impact on survival during four years. With the use of cART, Aids and death incidence have decreased with an increase of the incidence of some non-AIDS defining cancers and cardiovascular diseases, due to both aging of the population and complications of HIV, related or not to treatment.

One needs to encourage earlier access to care in the next 10 years. Moreover, long-term management of HIV patients should be global, accounting for the higher risks of cardiovascular diseases and cancers.

Mots clés / Key words

Infection par le VIH, épidémiologie, cohorte, France / HIV infection, epidemiology, cohort, France

Introduction

Grâce à la mise à disposition des combinaisons de thérapies antirétrovirales (cART) incluant une anti-protéase en mars 1996 en France, les incidences de toutes les manifestations opportunistes ont beaucoup diminué [1,2]. Après 10 ans d'utilisation de cART, qui sont les patients séropositifs pour le VIH pris en charge à l'hôpital ? La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH) permet de répondre à cette question. L'originalité de cette base est qu'elle est unique, à savoir qu'il n'existe pas d'autres modèles de ce type en France pour une autre pathologie. Par ailleurs, il s'agit de la plus importante base au monde sur le VIH avec 114 564 personnes incluses.

Description de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH)

En réponse à l'émergence de l'épidémie de VIH/sida, le ministère chargé de la Santé a créé en 1987 les Csih, Centre d'information et de soins de l'immunosévérité humaine dans les CHU. En 1992, un système d'information centré sur le patient a été mis à disposition des Csih conjointement par la Dhos et l'Inserm U720, autour du logiciel DMI2, propriété du ministère en charge de la Santé. Les données collectées dans le DMI2 ont permis de créer la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH, FHDH pour French Hospital Database on HIV. La base a pour but de recueillir les

informations cliniques sur les patients infectés par le VIH et suivis dans des Csih.

Il s'agit d'une cohorte hospitalière, ouverte, multicentrique, ayant inclus des patients à partir de 1989. Pour être inclus dans la base, les sujets doivent répondre à trois critères : être infectés par le VIH-1 ou le VIH-2, être suivis dans un centre participant, et avoir donné leur consentement éclairé par écrit. Les informations sont recueillies à chaque hospitalisation (classique ou de jour) et à chaque consultation du sujet, si un événement clinique et/ou thérapeutique s'est produit, ou au moins tous les six mois.

Les données sont collectées à partir des dossiers médicaux. Elles incluent des données invariables (groupe de transmission, date de première sérologie positive, notion de contagé daté, antécédents cliniques et thérapeutiques de l'infection à VIH, ...), des données cliniques (pathologies classantes, autres diagnostics), biologiques (charge virale et CD4, ...), et thérapeutiques (antirétroviraux (ARV), prophylaxies primaires et secondaires, traitements des manifestations cliniques). Depuis 2005, sont également collectés les consommations d'alcool et de tabac, des informations concernant le VHC pour les patients coinfectés, le bilan lipidique, les transaminases et le ou les motifs d'arrêt des ARV. Les données recueillies sont en général saisies via le logiciel DMI2 par les techniciens d'études cliniques (TEC) en poste dans les différents hôpitaux. Dans certains hôpitaux, les données sont extraites à

partir d'un logiciel de dossiers médicaux. Deux fois par an, les TEC extraient les données à destination de l'Unité 720 de l'Inserm (U720). Lors de cette extraction, les sujets sont indexés par un numéro d'anonymat construit à partir du nom, du prénom et du jour et mois de naissance. Les informations sont cryptées, stockées sur des supports informatiques et transmises à l'U720. De nombreuses procédures de validation, lors de l'intégration des données dans la base et d'audit lors de visites sur site, ont été mises en place par l'équipe pour assurer la bonne qualité des données. Le projet a reçu un avis favorable de la Cnil le 27 novembre 1991 (JO. du 17 janvier 1992).

La base comprend les données de 62 hôpitaux répartis dans 29 des 30 Csih. Sont incluses dans la base les données relatives à 114 564 personnes, dont 107 758 personnes suivies au moins une fois entre le 1^{er} janvier 1992 et le 30 juin 2006, en moyenne pendant 64 mois (suivi médian 49 mois). Cette base permet d'étudier l'histoire naturelle et sous traitement de l'infection par le VIH ainsi que la survenue de pathologies rares, susceptibles d'être liées à l'exposition aux traitements ou à l'infection à VIH.

À côté des travaux de recherches, la base FHDH permet de décrire les patients infectés par le VIH et pris en charge à l'hôpital en France, l'évolution de leurs caractéristiques au fil du temps ainsi que leurs prises en charge [3]. Ceci est rendu possible par la couverture de la base (de l'ordre de 50 % à 60 %

des patients pris en charge [4], 77 449 patients relevant de l'ALD 30 VIH au 30 octobre 2004 d'après les données de la Cnam à comparer aux 48 410 patients suivis en 2005) et sa représentativité (caractéristiques des patients très semblables à celles observées dans Vespa (VIH : enquête sur les personnes atteintes) qui a recruté des personnes VIH positives dans des centres participant à la base ainsi que dans des centres n'y participant pas [5]). L'origine des patients n'étant pas recueillie dans FHDH, nous avons utilisé une variable annexe intitulée « séjour de plus de 6 mois hors de France depuis 1978 » qui donne une bonne estimation du statut de migrant comparativement aux données de Vespa [5].

Nous appelons combinaison de thérapies antirétrovirales (cART) : une bithérapie d'inhibiteurs de protéase (IP) non boostées ou une bithérapie incluant un IP non boosté et un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (NNRTI), ou toute combinaison de 3 molécules au moins d'antirétroviraux parmi les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (NRTI), les NNRTI et les IP.

Résultats

Population séropositive pour le VIH suivie dans FHDH

Nous décrivons les patients suivis dans la base (tableau 1) et nouvellement inclus (tableau 2) au cours de 4 années différentes équiréparties sur la période 1993-2005 afin de montrer les évolutions. On observe une augmentation croissante de la file active qui s'est multipliée par 1,8 en 12 ans alors qu'en contre-partie le nombre de nouveaux sujets inclus a été divisé par 2,6 sur la même période.

Le pourcentage de femmes suivies a augmenté entre 1993 et 2005 ($p < 0,0001$), passant de 25 % en 1993 à 32 % en 2005. Par ailleurs, la population prise en charge a vieilli, l'âge médian passant

de 34 ans en 1993 à 42 ans en 2005 ($p < 0,0001$), un homme sur 4 et près d'une femme sur 6 ayant 50 ans et plus en 2005. Le pourcentage de sujets d'origine subsaharienne a plus que quadruplé entre 1993 et 2005 ($p < 0,0001$), de 5,9 à 26,6 % chez les femmes et de 2,1 à 7,7 % chez les hommes.

Le pourcentage de patients suivis ayant eu une prescription d'ARV est passé de 59 à 88 % entre 1993 et 2005. Parmi les patients traités en 2005, 2 % prenaient une bithérapie de NRTI (35 % en 1997), tandis que 98 % recevaient une cART (64 % en 1997) ($p < 0,0001$).

Patients séropositifs pour le VIH nouvellement inclus dans FHDH

Les tendances observées chez les patients suivis, notamment la féminisation et le vieillissement de la population, reflètent celles des patients nouvellement inclus. Parmi les patients inclus dans la base en 2005, 37 % étaient des femmes *versus* 24 % en 1993 ($p < 0,0001$). L'âge médian des patients est passé de 33 ans en 1993 à 37 ans en 2005 ($p < 0,0001$). Le pourcentage de toxicomanes inclus a fortement diminué au cours du temps et celui des hétérosexuels a augmenté ($p < 0,0001$). En 2005, le mode de contamination était hétérosexuel chez 80 % des femmes et 34 % des hommes, alors que 42 % des hommes étaient homosexuels.

Patients débutant leur premier traitement en 2005 et prise en charge tardive

Les caractéristiques des patients débutant un premier traitement antirétroviral en 2005 ont été étudiées, après exclusion des femmes enceintes et des patients présentant une primo-infection de moins de 6 mois car les choix thérapeutiques sont particuliers pour ces deux groupes. En 2005, 51 % de patients commençant une 1^{ère} ligne d'antirétro-

viraux présentaient un diagnostic de sida ou un taux de CD4 < 200/mm³, 37 % avaient entre 200 et 350/mm³, et 12 % avaient plus de 350/mm³. La multithérapie prescrite comprenait deux NRTIs et un inhibiteur de protéase (IP) chez 59 % des patients, deux NRTIs et un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (NNRTI) chez 29 %, et trois NRTIs chez 6 %. L'initiation tardive d'un traitement résulte le plus souvent d'une prise en charge tardive. En effet, on notera qu'entre 33 et 39 % des patients inclus dans FHDH entre 1997 et 2005 avaient des taux de CD4 < 200/mm³ ou le sida, défini comme une prise en charge tardive ; cette situation ne s'est améliorée que modestement depuis 1997 (figure 1). La prise en charge tardive est plus fréquente chez les sujets plus âgés (odds-ratio (OR) = 3,1 pour les patients de 50 à 60 ans et 3,5 pour les patients de plus de 60 ans par rapport aux patients de moins de 30 ans, $p < 0,001$), les hommes, en particulier ceux originaires d'Afrique subsaharienne (OR=1,5 pour les femmes originaires d'Afrique subsaharienne, 1,6 pour les hommes non originaires d'Afrique subsaharienne et 1,9 pour les hommes originaires d'Afrique subsaharienne, comparé aux femmes non originaires d'Afrique subsaharienne $p < 0,001$) [6]. Les hommes homosexuels sont pris en charge plus précocement que les patients appartenant aux autres groupes de transmission (OR=1,6, $p < 0,001$). La prise en charge tardive est plus fréquente chez les patients diagnostiqués avec le VIH depuis moins d'un an avant l'inclusion dans FHDH comparativement aux sujets avec un diagnostic de séropositivité plus ancien ou de date inconnue (OR=1,3, IC95 % [1,2;1,4]). Le risque relatif de décès lié à la prise en charge tardive est estimé à 13,2 pendant les six premiers mois après l'inclusion dans FHDH et restait significativement supérieur à 1 pendant les quatre premières années après la prise en charge,

Tableau 1 Caractéristiques des patients suivis en 1993, 1997, 2001 et 2005
Table 1 Characteristics of patients followed in 1993, 1997, 2001 and 2005

	1993 N=25 816	1997 N=39 372	2001 N=44 920	2005 N=48 410
Données démographiques				
Âge (années)*	34 (29-40)	36 (32-42)	39 (35-46)	42 (37-49)
Sexe (Féminin)	25 %	27 %	29 %	32 %
Groupe de transmission				
Homosexuel	39 %	37 %	36 %	34 %
Usager de drogues injectables	28 %	23 %	17 %	13 %
Hétérosexuel	24 %	30 %	37 %	42 %
Autre ou inconnu	9 %	10 %	10 %	11 %
Origine				
Afrique subsaharienne	3 %	5 %	10 %	14 %
Données cliniques				
Délai entrée le diagnostic de séropositivité et l'inclusion (années)*	4 (2-7) 50 %	6 (3-10) 30 %	8 (4-12) 27 %	10 (4-15) 24 %
Données biologiques				
Taux de CD4 (/mm ³)*	230 (58-418)	335 (200-496)	436 (274-625)	443 (299-617)
Charge virale VIH (copies par mL)*	***	2 200 (<500-21 614)	<500 (<500-5 904)	<500 (<500-2 623)
Traitement antirétroviral				
Jamais	41 %	15 %	11 %	12 %
Non traités l'année en cours mais préalablement traités	13 %	4 %	7 %	7 %
Un NRTI**	42 %	1 %	1 %	0 %
Deux NRTI**	4 %	28 %	6 %	2 %
cART**	0 %	52 %	75 %	79 %
Hospitalisation classique				
Au moins une au cours de l'année	27 %	17 %	14 %	10 %

* Médiane (étendue inter-quartile Q1-Q3) ** NRTI = inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase, cART = combinaisons de thérapies antirétrovirales *** Disponible à partir de 1997

Tableau 2 Caractéristiques des nouveaux patients inclus en 1993, 1997, 2001 et 2005 / Table 2 Characteristics of new patients enrolled in 1993, 1997, 2001 and 2005

	1993 N=9 794	1997 N=7 550	2001 N=5 056	2005 N=3 830
Données démographiques				
Âge (années)*	33 (29-40)	35 (30-41)	36 (30-43)	37 (30-45)
Sexe (Féminin)	24 %	26 %	36 %	37 %
Groupe de transmission				
Homosexuel	38 %	34 %	27 %	26 %
Usager de drogues injectables	26 %	17 %	8 %	4 %
Hétérosexuel	25 %	36 %	51 %	51 %
Autre ou inconnu	11 %	13 %	14 %	19 %
Origine				
Afrique subsaharienne	4 %	8 %	21 %	23 %
Données cliniques				
Délai entrée le diagnostic de séropositivité et l'inclusion (années)*	3 (0-6) 10 %	1 (0-6) 8 %	0 (0-3) 11 %	0 (0-2) 8 %
Données biologiques				
Taux de CD4 (/mm ³)*	259 (95-446)	324 (165-490)	325 (146-514)	330 (169-508)
Charge virale VIH (copies par mL)*	***	29 160 (3 500-134 817)	23 637 (1 610-127 700)	22 400 (2 173-104 422)
Traitement antirétroviral				
Jamais	70 %	56 %	61 %	70 %
Un NRTI**	28 %	1 %	1 %	1 %
Deux NRTI**	2 %	20 %	3 %	1 %
cART**	0 %	23 %	35 %	28 %
Hospitalisation classique				
Au moins une au cours de l'année	19 %	15 %	19 %	16 %

* Médiane (étendue inter-quartile Q1-Q3) ** NRTI = inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase, cART = combinaisons de thérapies antirétrovirales *** Disponible à partir de 1997

Figure 1 Évolution du pourcentage de patients pris en charge tardivement (CD4 < 200/mm³ ou sida) par année d'inclusion, France

Figure 1 Evolution of the percentage of patients with late access to care (CD4 < 200/mm³ or AIDS) per year of enrolment, France

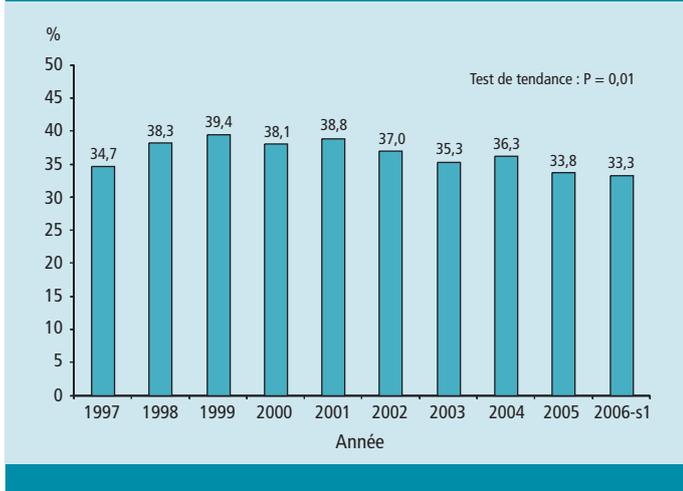
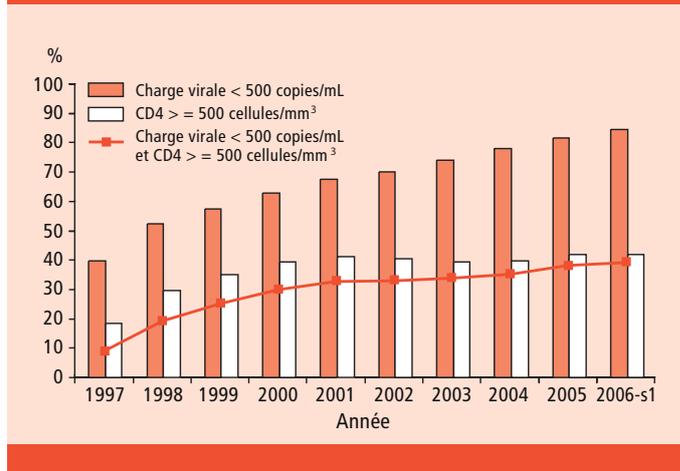


Figure 2 Évolution du pourcentage de patients traités depuis au moins six mois avec une charge virale < 500 copies/mL et CD4 ≥ 500 cellules/mm³, France

Figure 2 Trends in the percentage of patients receiving antiretroviral treatment for at least six months with viral load < 500 copies/ml and with CD4 ≥ 500 cells/mm³, France



comparativement aux sujets non pris en charge tardivement, ceci malgré une instauration rapide des traitements antirétroviraux chez les patients pris en charge tardivement.

Évolution de l'état biologique des patients traités entre 1997 et 2005

Parmi les patients traités depuis au moins 6 mois par antirétroviraux, le pourcentage de ceux ayant une charge virale < 500 copies/ml a augmenté chaque année depuis 1997, de 40 % en 1997 à 68 % en 2001 et 82 % en 2005 (figure 2). Au cours de la même période, le pourcentage des patients présentant des taux de CD4 > 500/mm³ a augmenté, passant de 19 % en 1997 à 39 % en 2000 et s'est stabilisé autour de 40 % depuis. Ainsi, bien que l'efficacité virologique du traitement se soit constamment améliorée depuis 1997, ceci n'est pas vrai pour l'efficacité immunologique : seulement 40 % des patients traités atteignent des taux de CD4 supérieurs à 500/mm³.

Morbidité et mortalité à l'ère des cART

Sida, décès et survie après le sida

On observe une réduction importante, d'un facteur 4, de l'incidence du sida et d'un facteur 7 de l'incidence des décès entre 1993 et 1998, suivi d'une stabilité (figure 3). Il en est de même pour l'ensemble des pathologies opportunistes, avec des réductions plus ou moins importantes pouvant aller d'un facteur 1,4 pour la pneumopathie bactérienne à un facteur 11 pour l'infection à cytomégalovirus. Les pathologies les plus fréquentes sont désormais la candidose œsophagienne, la tuberculose, la pneumocystose et les lymphomes. De plus, le pourcentage de patients ayant eu au moins une hospitalisation dans l'année a beaucoup diminué au cours du temps, passant de 27 % en 1993 à 17 % en 1997 et a continué à s'améliorer pour atteindre 10 % en 2005 (tableau 1).

Une analyse de la survie après le sida se concentrant sur les cas diagnostiqués entre 1993 et 1995 (période avant les cART) et entre 1998 et 2000 (période des cART), montre que la probabilité à 5 ans de mourir du sida a diminué, passant de 40 %

[IC 95 % = 38-41] pour la période 1993-1995 à 11 % [IC 95 % = 10-12] pour 1998-2000 ($p < 0,001$), ainsi que la probabilité à 5 ans de mourir d'une cause non liée au sida qui est passée de 20 % [IC 95 % = 19-21] à 12 % [IC 95 % = 10-13] entre les deux mêmes périodes ($p < 0,001$) [7]. Ainsi, même après un diagnostic de sida, on observe un impact des cART sur les décès, y compris de causes non liées au sida.

Cancers non classant sida

Une étude menée sur la FHDH entre janvier 1992 et décembre 1999 a montré que les cancers non classant sida sont deux fois plus fréquents chez les hommes infectés par le VIH que dans la population générale [8]. Néanmoins, il y a de grandes disparités selon le type de cancer. En effet, en période cART (1996-1999), la maladie de Hodgkin est 31,7 fois plus fréquente [IC 95 % = 25,8-38,5] que dans la population générale, le cancer du poumon 2,1 fois plus fréquent [IC 95 % = 1,7-2,7] et celui du rein 2,2 fois plus fréquent [IC 95 % = 1,2-3,7]. Par ailleurs, à l'exception de la maladie de Hodgkin, l'étude n'a montré aucune augmentation du risque de cancer depuis la mise à disposition des cART.

Une étude plus récente concernant le cancer du canal anal entre janvier 1992 et décembre 2004 [9] a montré une incidence augmentée en 1999-2004 comparativement à 1992- mars 1996 (RR=2,5, [IC 95 % = 1,2-5,3]) avec une stabilité dans la période 1999-2004. Cette augmentation, plus importante chez les hommes homosexuels, est également observée chez les hommes non homosexuels et les femmes.

Pathologies vasculaires

Une étude menée parmi 21 906 hommes inclus dans FHDH entre 1996 et 1999 [10], exposés à des IP et suivis pendant 39 023 patients-années (PA), a permis de comparer l'incidence des infarctus du myocarde (IdM) chez ces hommes infectés par le VIH à l'incidence des IdM dans la population française de même âge et de même sexe. Cette étude a montré que l'incidence des IdM est augmentée pour une durée d'exposition de plus de 18 mois aux IP. En effet, comparativement à la population masculine de même âge, le risque de faire un IdM est de 0,8 [IC 95 % = 0,5-1,3] pour une

durée d'exposition de moins de 18 mois, de 1,5 [IC 95 % = 0,8-2,5] pour une durée comprise entre 18 et 29 mois et de 2,9 [IC 95 % = 1,5-5,0] pour une durée supérieure ou égale à 30 mois.

L'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAP) [11], bien que rare, a une incidence très augmentée dans la population de patients infectés par le VIH (54 cas pour 100 000 PA sur la période 1992-1999) par rapport à celui observé dans la population générale (0,17 pour 100 000 PA). Comme dans la population générale, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Le risque d'HTAP est associé à l'immunodépression et l'incidence de l'HTAP très augmentée chez les patients ayant des taux de CD4+ supérieurs à 350/mm³ (33 pour 100 000 PA) par rapport à celui observé dans la population générale.

Discussion

Grâce à la mise à disposition des cART, le visage de l'épidémie a changé au cours des 10 dernières années pour une infection affectant de plus en plus de femmes, et en particulier de femmes d'Afrique subsaharienne. La population de patients a également vieilli, avec un pourcentage croissant de sujets de plus de 50 ans.

Depuis la mise à disposition des cART, l'efficacité virologique de ces traitements s'est constamment améliorée. Mais il y a une limite aux progrès observés en ce qui concerne l'efficacité immunologique, car depuis 2000 on observe un plateau avec seulement 40 % des patients traités atteignant des taux de CD4 supérieurs à 500/mm³, taux à atteindre pour tout ARV selon les recommandations 2006 [3]. Ceci s'explique en partie par les nouveaux patients inclus qui arrivent à un stade avancé de l'infection à VIH et pour lesquels il est plus difficile d'atteindre le seuil de 500 CD4/mm³, car leur probabilité de décès dans les quatre années suivant leur prise en charge est plus élevée que ceux n'arrivant pas à un stade avancé. Aussi, malgré une amélioration virologique des patients, il n'a pas été observé de diminution du risque de décès, avec des risques identiques en 2002-2003 comparativement à ceux de 1998 [12]. Par ailleurs, il a été montré que le taux de mortalité devenait similaire chez les patients ayant plus de 500 CD4/mm³ à celui de la popula-

tion générale, après six ans de cART [13]. Pour faire diminuer le pourcentage de décès dans les années à venir, il va donc falloir diminuer le pourcentage de prises en charge tardives. Or, la prise en charge tardive étant plus fréquente chez les personnes dont le délai depuis la date de première séropositivité connue est inférieur à un an, elle est liée en partie à un diagnostic tardif et donc à un retard au dépistage. Ainsi, pour diminuer les décès dans les 10 ans à venir, il est important d'encourager un diagnostic précoce, mais également d'éviter une prise en charge tardive des personnes connaissant leur infection, notamment en suivant plus attentivement les patients susceptibles d'être perdus de vue [14] et en faisant des rappels quand les visites à l'hôpital sont irrégulières ou ont été manquées. La population prise en charge tardivement étant plus particulièrement des hommes hétérosexuels, des immigrés d'Afrique subsaharienne et des sujets de plus de 50 ans, les efforts doivent être intensifiés dans ces catégories de population. C'est un problème général à tous les pays développés et encore plus pour les pays du Sud, entraînant une perte de chance pour le patient.

Grâce à la mise à disposition des cART et au pourcentage croissant de patients recevant ces thérapies, des progrès spectaculaires ont été observés, avec une réduction très importante de l'incidence de toutes les pathologies définissant le sida et des décès. Ce bénéfice a été observé dès 1995, date de mise en place des bithérapies de NRTI dont les effets n'ont pu être observés très longtemps en raison de la mise à disposition en mars 1996 des trithérapies incluant un IP. Parallèlement, la survie des sujets séropositifs pour le VIH s'est allongée, accroissant d'année en année le nombre de patients suivis dans un contexte non favorable d'accroissement des dépenses de santé. On observe une diversification de la morbidité due au vieillissement de la population et au fait que les patients séropositifs sont plus à risque de maladies cardiovasculaires et de cancers, car ils ont plus de facteurs de risque que la population générale et en raison du rôle propre de l'infection à VIH et/ou de ses traitements. Le rôle oncogène des antirétroviraux a été observé *in vitro*, mais l'amélioration globale du statut immunitaire des patients depuis la mise à disposition des cART ne s'est pas accompagnée d'une réduction de l'incidence des cancers non classant. Ainsi, si l'immunodépression mesurée par la numération

des CD4 constitue un facteur de risque de cancer connu, il semble exister d'autres facteurs augmentant ce risque chez le sujet infecté par le VIH. La coinfection par des virus oncogènes (Epstein-Barr, herpesvirus humain 8, papillomavirus humain, hépatites B et C), et l'exposition accrue des sujets infectés par le VIH à des facteurs de risque classiques de cancérogénèse, tels que le tabac, l'alcool et la malnutrition pourraient jouer un rôle aggravant. Actuellement, les cancers les plus fréquents et/ou les plus graves en termes de mortalité sont la maladie de Hodgkin, le cancer du poumon et, à un moindre degré, le cancer du canal anal et les hépatocarcinomes [15].

Les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires sont des causes émergentes de morbidité et de décès parmi les sujets infectés par le VIH [10,16-18]. Il est actuellement admis dans la communauté scientifique que l'incidence de la maladie coronaire dans la population infectée par le VIH, et en particulier de l'infarctus du myocarde, est augmentée par rapport à la population non infectée du même âge [10,16,19]. Par ailleurs, les liens entre le virus lui-même, le traitement antirétroviral, en particulier les autres familles d'antirétroviraux que les anti-protéases, entraînant moins de troubles lipidiques, et l'augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde restent à établir.

Conclusion

L'arrivée en 1996 de nouvelles molécules a permis des progrès considérables dans le traitement de l'infection à VIH. La charge virale VIH est de mieux en mieux contrôlée, la population survit plus longtemps et donc vieillit. Du fait de ce vieillissement et en raison des complications de l'infection à VIH, liées ou non aux traitements, la morbidité se diversifie. Qu'en sera-t-il avec l'arrivée de nouvelles molécules dans des familles déjà existantes telles que les IP et les NNRTI, mais également de nouvelles familles telles que les anti-intégrases et les inhibiteurs du CCR5 ? Par ailleurs, le défi des dix prochaines années sera d'adapter la prise en charge de l'infection par le VIH dans un contexte de restriction des dépenses de santé et d'identifier de nouvelles stratégies de traitement.

Remerciements

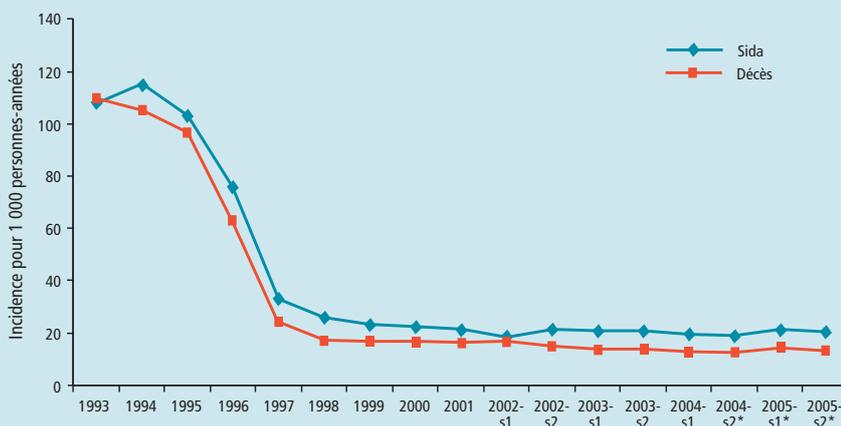
Nous tenons à remercier toutes les personnes participant à la base, les cliniciens, les techniciens d'étude clinique et les patients.

Nous tenons également à remercier pour leur soutien financier le ministère en charge de la Santé par sa Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, l'Inserm, et l'ANRS.

Références

- [1] Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338:853-860.
- [2] The CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet* 2000; 355:1158-9.
- [3] Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'expert. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2006.
- [4] Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases: France 1990-1993. The Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. *Int J Epidemiol* 2000; 29:168-74.
- [5] Lert F, Obadia Y, Équipe de l'étude Vespa. Comment vit-on en France avec le VIH/sida ? *Population et Sociétés* 2004; 406:1-4.
- [6] Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther.* 2007; 12:89-96.
- [7] Grabar S, Lanoy E, Allavena C, et al. Survival after the first AIDS defining illness and causes of death before and after potent antiretroviral therapy. Results from the French Hospital Database on HIV. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, USA, 25-28 February 2007. (Abstract K-130).
- [8] Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3447-53.
- [9] Pickett C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Dramatic increase in the incidence of anal cancer despite HAART in the French Hospital Database of HIV. XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada, August 13-18, 2006. Proceedings (Abstract n° TUAB0305).
- [10] Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-86.
- [11] Mary-Krause M, Costagliola D and the Clinical Epidemiology Group of the Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. Primary pulmonary hypertension and HIV infection. 21^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, France, 2001. (Abstract 10/C2.)
- [12] May MT, Sterne JAC, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet.* 2006; 368:451-8.
- [13] 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.* 2007; 46 :72-7.
- [14] Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, et al. Predictors of losses to follow-up among HIV-seropositive patients: critical role of recent HIV diagnosis. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59:829-35.
- [15] Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer.* 2004; 101:317-24.
- [16] Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 349:1993-2003.
- [17] D'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS.* 2004 18:1811-1817.
- [18] Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among HIV-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol.* 2005; 34:121-30.
- [19] The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007; 356:1723-35.

Figure 3 Incidence des nouveaux cas de sida et décès, France, 1993-2005
Figure 3 Incidence of new AIDS cases and deaths, France, 1993-2005



* Données corrigées du délai de déclaration