

# 3

## Épidémiologie de l'infection par le VIH

L'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données. L'accent est mis dans ce chapitre sur les progrès de la prise en charge depuis 1996 et la mise à disposition des multithérapies, et sur les facteurs qui limitent ces progrès. Les principales données présentées sont celles de 2006. La France dispose actuellement d'un bon dispositif de collecte et d'interprétation des données épidémiologiques pour décrire les personnes atteintes et la progression de leur maladie. Des données épidémiologiques complémentaires sont présentées dans certains chapitres du rapport (dépistage de l'infection par le VIH, co-infections par le VHC et le VHB, complications, tumeurs, résistance aux anti-rétroviraux, infections par les sous-types VIH-1 non-B et VIH-2, etc.). Cependant, un point faible concerne la quasi-absence de données fiables sur l'infection par le VIH et sa prise en charge dans les prisons. L'étude Prevacar (DGS-InVS) devrait permettre de préciser la prévalence de l'infection par le VIH en prison, les caractéristiques sociodémographiques des personnes incarcérées infectées par le VIH et l'offre de soin dans les établissements pénitentiaires dans le champ de l'infection par le VIH.

### SOURCES DE DONNÉES

Plusieurs sources de données ont été analysées dans ce chapitre consacré à l'épidémiologie de l'infection par le VIH/Sida en France.

- La notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH (en place depuis mars 2003) et la notification obligatoire du Sida, données au 30 juin 2007 (source InVS).
- Le centre national de référence du VIH (source CNR VIH). Le CNR VIH (laboratoire de virologie, CHU de Tours) est en charge de la surveillance virologique mise en place en parallèle au système de notification obligatoire du VIH/Sida. Cette surveillance permet d'évaluer, parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, d'une part, le caractère récent (moins de 6 mois) ou non de la contamination à l'aide d'un test d'infection récente développé dans le cadre de l'ANRS AC23 et, d'autre part, de déterminer le type de VIH (VIH-1 ou VIH-2) ainsi que son sous-type (VIH-1).
- La base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH, données au 31 décembre 2006 (FHDH ANRS CO4). Ce projet conduit conjointement par la Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins et l'Inserm U720 a pour but de recueillir les informations cliniques longitudinales des patients suivis dans les services hospitaliers rattachés à un COREVIH.
- La cohorte Aquitaine, données au 31 décembre 2007 (Aquitaine ANRS CO3). Cette cohorte est pilotée conjointement par l'Inserm U897 et le COREVIH de Bordeaux dans le cadre du Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). La cohorte Aqu-

taine a pour but de recueillir des informations épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques longitudinales et standardisées sur les patients adultes suivis au CHU de Bordeaux et dans certains des centres hospitaliers généraux du Sud-Ouest depuis 1987, afin de constituer une cohorte prospective de sujets des deux sexes, incluant tous les groupes de transmission.

- La cohorte APROCO/Copilote (APROCO/Copilote ANRS CO8). La cohorte APROCO/Copilote a inclus 1 281 patients dans 47 centres cliniques français en 1997-1999 lors de leur première prescription d'inhibiteur de protéase. Les visites se déroulent tous les 4 mois et permettent d'étudier les déterminants des effets à long terme des antirétroviraux puissants dans le contexte de la prise en charge courante des patients, notamment les effets liés à l'observance et à la tolérance.

- L'enquête Mortalité 2005, données de mortalité en 2005 (Mortalité 2005 ANRS EN19). L'enquête « Mortalité 2005 » (ANRS EN19) a pour objectif de décrire la répartition des causes des décès survenus en 2005 en France chez les adultes infectés par le VIH et les caractéristiques des personnes décédées. Elle est financée par l'ANRS dans le cadre d'une collaboration entre l'Inserm U897, le CMIT, la SNFMI, l'Inserm U720, le groupe Mortavic et l'Inserm CepiDc. Elle renouvelle l'étude réalisée en 2000.

- L'enquête VESPA ANRS EN12, données collectées en 2003 (VESPA ANRS EN12). Cette enquête avait pour objectif d'étudier les conditions de vie des personnes atteintes par l'infection par le VIH/Sida.

- L'étude ONCOVIH, financée par le canceropôle d'Île-de-France et l'ANRS, avait pour objectifs de recenser les nouveaux cas de pathologies malignes survenant chez les patients infectés par le VIH sur une période de 12 mois en 2006, de décrire les facteurs de risque, la typologie, les principales caractéristiques et les différents types de prise en charge de ces pathologies malignes et de déterminer le pronostic à 12 mois de ces patients.

## PATIENTS PRIS EN CHARGE

### **Un nombre de patients pris en charge qui augmente de 3,5 p. 100 par an depuis 1997**

Au 30 octobre 2004, 77 449 patients bénéficiaient de l'ALD (affection de longue durée) au titre du VIH parmi les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie qui couvrirait 55 millions de personnes en 2004, soit 140,9 pour 100 000 personnes couvertes, avec une augmentation de l'effectif de 6,6 p. 100 par an depuis 1994 [1]. L'âge moyen était de 41 ans et 68 p. 100 étaient des hommes. Si on applique le taux du régime général à l'ensemble de la population en France (62,6 millions au début de 2005 selon les données de l'INSEE), on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant de l'ALD pour l'infection par le VIH à 88 000 personnes au début de 2005. Dans la base FHDH ANRS CO4, le nombre de patients suivis en 2005 était de 50 451, avec une couverture estimée entre 50 et 60 p. 100, ce qui est concordant par rapport à l'estimation de 88 000 personnes couvertes (qui permet d'estimer la couverture à 57 p. 100) [2]. Dans la FHDH ANRS CO4, l'augmentation de la taille de la file active était de 6,3 p. 100 par an depuis 1994, une estimation voisine de celle obtenue par l'ALD, mais seulement de 3,5 p. 100 par an depuis 1997. En effet, l'arrivée des multithérapies s'est accompagnée d'une augmentation importante de la prise en charge à l'hôpital des patients qui se savaient séropositifs mais n'étaient pas suivis à l'hôpital en 1996 et 1997. Ainsi 81 032 patients bénéficiaient de l'ALD parmi les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie au 31 décembre 2005 et 83 281 au 31 décembre 2006, soit une augmentation de 2,8 p. 100 entre 2005 et 2006.

## **Féminisation et vieillissement se poursuivent (FHDH ANRS CO4)**

Par rapport à 2004 et à ce qui était décrit dans le précédent rapport, on observe une légère augmentation de la proportion de femmes (de 31,5 à 32,9 p. 100) et un vieillissement de la population (20,1 p. 100 de plus de 50 ans en 2004 versus 23,6 p. 100 en 2006) ; ainsi 5,4 p. 100 des femmes et 8,0 p. 100 des hommes suivis ont-ils plus de 60 ans. En 2006, 27,3 p. 100 des femmes et 8,0 p. 100 des hommes étaient originaires d'Afrique subsaharienne. La séropositivité était connue depuis une durée médiane de 8,4 ans chez les femmes et de 10,8 ans chez les hommes.

## **Des conditions de vie plus précaires que dans la population non infectée par le VIH**

L'enquête VESPA ANRS EN12 montre que le taux d'emploi est plus faible chez les personnes séropositives par rapport à la population générale, particulièrement chez celles diagnostiquées avant 1994 (65,3 p. 100 dans la population générale versus 49,0 p. 100 chez les patients diagnostiqués avant 1994 et 59,3 p. 100 après 1994) [3]. Parmi les personnes de moins de 60 ans, 57 p. 100 travaillaient, 18 p. 100 étaient au chômage et 25 p. 100 étaient inactives. L'impact de l'infection par le VIH sur le taux d'emploi dépend du niveau d'études. Chez les personnes diagnostiquées depuis 1994 ayant un niveau d'études universitaires, il n'existait pas de différence de taux d'emploi en comparaison à la population générale. En analyse multivariée, le taux d'activité était plus faible chez les personnes déclarant une mauvaise santé perçue, chez les co-infectés par les virus des hépatites, chez les femmes et chez les immigrés, dans les professions indépendantes et les emplois peu qualifiés, chez les personnes seules et chez les personnes vivant dans les régions à fort taux de chômage. Les personnes atteintes étaient beaucoup plus souvent dans une insécurité alimentaire (le fait de ne pas se nourrir correctement par manque d'argent) en comparaison à la population générale. Le taux d'insécurité alimentaire était de 11 p. 100 chez les personnes infectées nées en France, contre 5 p. 100 en population générale ; les chiffres correspondants étaient de 18 et 3 p. 100 chez les personnes nées au Maghreb et de 25 et 4 p. 100 chez celles nées en Afrique subsaharienne.

## **DES PROGRÈS SPECTACULAIRES**

### **Une baisse de l'incidence du Sida et des décès depuis 1995 (InVS, FHDH ANRS CO4, Mortalité 2005 ANRS EN19)**

Dans les données de la déclaration obligatoire, au 30 juin 2007, le nombre total de cas de Sida notifiés depuis le début de l'épidémie est de 62 615. En tenant compte des délais de déclaration, le nombre de personnes ayant développé un Sida et vivantes au 30 juin 2007 a été estimé à 28 044, soit à 30 296 en prenant en compte également la sous-déclaration des cas et des décès.

Le nombre annuel de cas de Sida a diminué assez régulièrement sur les dix dernières années chez les usagers de drogues, chez les hommes contaminés par rapports homosexuels et chez les hommes français contaminés par rapports hétérosexuels. Chez les femmes françaises contaminées par rapports hétérosexuels, on observe une tendance à la diminution, mais moins importante et moins régulière. Le nombre de cas chez les hommes et femmes de nationalité étrangère contaminés par rapports hétérosexuels, qui avait augmenté entre 1999 et 2002, diminue ensuite.

Alors que la diminution du nombre de cas de Sida s'était progressivement ralentie entre 1997 et 2002 (diminution annuelle comprise entre 2 et 6 p. 100), la diminution a été plus forte à partir de 2003 et s'accroît en 2006. Cette diminution plus importante entre 2005 et 2006 se retrouve quels que soient le sexe et le mode de contamination. Elle est plus marquée chez les personnes de nationalité française.

Dans la FHDH, le pourcentage de nouveaux diagnostics de Sida était de 2,5 p. 100 en 2002, de 2,3 p. 100 en 2004 et de 1,7 p. 100 en 2006, alors qu'il était de 10,0 p. 100 en 1995 et de 2,8 p. 100 en 2000, sans effet marqué en 2003. Environ un tiers des nouveaux cas était diagnostiqué lors du premier recours. Chez les patients suivis, le taux d'incidence était de 2,0 pour 100 patients-années en 2002 et restait à 2,0 pour 100 patients-années en 2006 alors qu'il était de 10,2 pour 100 patients-années en 1995 et de 2,3 pour 100 patients-années en 2000. Il est possible que la mise en œuvre de la déclaration obligatoire de séropositivité ait modifié le taux de notification du Sida dans les données de la déclaration obligatoire qu'on ne retrouve pas clairement dans la FHDH.

Dans la FHDH, le taux de décès est estimé à 1,3 pour 100 patients-années, stable entre 2003 et 2006, il était de 9,6 pour 100 patients-années en 1995 et de 1,6 pour 100 patients-années en 2000. Dans l'enquête Mortalité 2005 EN9, le taux de létalité est estimé à 1,3 pour 100, alors qu'il est estimé à 1,4 pour 100 en 2004 dans l'étude sur les ALD [1, 4].

### **Plus de 80 p. 100 des patients pris en charge reçoivent des combinaisons antirétrovirales (FHDH ANRS CO4)**

L'explication la plus plausible de cette évolution est la diffusion des multithérapies depuis 1996. En effet, en 1996, 27,7 p. 100 des patients recevaient une multithérapie, 74,6 p. 100 en 2001 et 81,4 p. 100 en 2006. En 2006, 11,3 p. 100 des patients ne recevaient pas de traitement, 5,9 p. 100 des patients en avaient déjà reçu mais l'avaient interrompu ; 98,4 p. 100 des patients traités recevaient une multithérapie et seulement 1,6 p. 100 une bithérapie d'INTI.

Comme en 2004, les patients naïfs qui initiaient un traitement en 2006 recevaient le plus souvent une multithérapie comprenant deux INTI et un IP (63,2 p. 100), loin devant une multithérapie comprenant deux INTI et un INNTI (27,9 p. 100), ce qui constitue une particularité française, les autres pays utilisant plus volontiers deux INTI avec un INNTI. La trithérapie de trois INTI est devenue beaucoup moins fréquente (3,2 p. 100 en 2006 versus 22,1 p. 100 en 2002 et 7,6 p. 100 en 2004). En 2006, les combinaisons d'INTI les plus prescrites chez les patients naïfs étaient l'association ténofovir + emtricitabine, abacavir + lamivudine et zidovudine + lamivudine, par ordre de fréquence décroissante. La troisième composante du traitement était le plus souvent le lopinavir/r, l'atazanavir/r (bien qu'il n'ait pas encore l'AMM dans cette indication en 2006) et l'efavirenz. Lors de la mise au traitement, 46,5 p. 100 étaient soit au stade Sida, soit avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (17,7 p. 100 des patients au stade Sida et 42,9 p. 100 avec un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), avec des différences selon les groupes de transmission (38,2 p. 100 chez les hommes homosexuels et 51,1 p. 100 chez les personnes hétérosexuelles).

### **85 p. 100 de patients traités depuis au moins 6 mois ont une charge virale < 500 copies/ml en 2006 (FHDH ANRS CO4)**

Les nouveaux traitements mis sur le marché pour les patients prétraités porteurs de virus multirésistants et qui sont en échec virologique permettent d'atteindre l'objectif de charge virale indétectable chez un nombre toujours croissant de patients. Au total, sur l'ensemble

des patients traités depuis au moins 6 mois par une multithérapie, le pourcentage de patients dont la charge virale est inférieure à 500 copies/ml est passé de 52 p. 100 en 1998 à 70 p. 100 en 2002 pour atteindre 85 p. 100 (74 p. 100 < 50 copies/ml) en 2006 et même 88 p. 100 au premier semestre de 2007 (77 p. 100 < 50 copies/ml).

## **Pas d'explosion de la transmission de virus résistants aux antirétroviraux**

Ce résultat est obtenu, alors même que la transmission de virus résistants évaluée par les études à la primo-infection montre un taux de transmission stable depuis 1996 d'environ 10 p. 100. Évidemment, cela s'explique par la proportion toujours plus faible de patients traités ayant une charge virale détectable. Cet aspect est développé dans le chapitre 13.

## **LIMITES AUX PROGRÈS OBSERVÉS**

### **Toujours des prises de risque**

Dans la FHDH ANRS CO4, l'incidence de la syphilis a commencé à augmenter chez les hommes homosexuels à partir de 2001 avec une incidence de 7,4 pour 1 000 patients-années, qui restait au-dessus de 10 pour 1 000 patients-années depuis 2002. En 2006, chez les hommes non homosexuels, l'incidence était de 3 pour 1 000 patients-années et de 0,8 pour 1 000 patients-années chez les femmes. Outre l'épidémie de syphilis, des infections de type lymphogranulomatose vénérienne (LGV) et par le VHC ont également été décrites chez les hommes homosexuels infectés par le VIH, mettant en lumière les prises de risque dans cette population [5, 6].

### **Toujours de nouvelles infections et de nouveaux diagnostics (déclaration obligatoire du VIH/Sida et surveillance virologique, InVS et CNR VIH)**

Depuis la mise en place de la notification obligatoire du VIH (mars 2003) jusqu'au 30 juin 2007, 23 474 diagnostics d'infection par le VIH ont été notifiés, dont 17 277 ont pu être classés en découvertes de séropositivité (17 164 adultes et 113 enfants de moins de 13 ans). La différence correspond pour moitié à des diagnostics anciens (sérologie antérieure positive datant de plus de 12 mois) et pour moitié à des notifications faites uniquement par les biologistes pour lesquelles l'absence de volet clinicien ne permet pas de les classer ou non en découvertes de séropositivité.

Ces 17 277 découvertes de séropositivité ne représentent pas la totalité des cas, car certains seront notifiés avec retard (délai de déclaration), et d'autres ne seront jamais notifiés (sous-déclaration estimée à 36 p. 100 en 2006, à partir des données de l'enquête Labo-VIH/InVS). En prenant en compte ces deux facteurs, le nombre de découvertes de séropositivité est estimé à environ 6 300 cas en 2006, alors que le nombre de cas d'infections par le VIH diagnostiquées en 2006 et déclarées au 30 juin 2007 est de 3 718. Par rapport aux estimations des années précédentes (7 000 en 2004, 6 700 en 2005), l'estimation du nombre de découvertes de séropositivité en 2006 (6 300) est en diminution. Il ne faut pas confondre ces estimations de nouveaux diagnostics avec le nombre de nouvelles infections. En effet, en 2006, seuls 23 p. 100 des patients nouvellement diagnostiqués avaient un profil sérologique d'infection récente (< 6 mois) alors que la proportion des

patients diagnostiqués alors qu'ils étaient au stade Sida était de 14 p. 100. Il ne faut donc pas confondre les évolutions du nombre de nouveaux diagnostics avec les évolutions d'incidence de l'infection. Tout dépend de l'évolution de la sous-notification, du délai de déclaration, mais surtout du recours au dépistage des personnes atteintes. Ce point est développé dans le chapitre 4.

En 2006, plus d'une découverte de séropositivité sur trois concernait une personne de nationalité étrangère (38 p. 100), cette proportion ayant régulièrement diminué en quatre ans (46 p. 100 en 2003). Cette diminution est en partie liée à l'augmentation de la proportion des homosexuels et en partie à la diminution de la proportion d'étrangers chez les hétérosexuels. Les hommes homosexuels restent la seule population pour laquelle on n'observe pas de diminution des découvertes de séropositivité en 2006.

Pour estimer les taux de découvertes de séropositivité en France parmi les personnes de 18 à 69 ans, la population des homosexuels masculins (au moins un rapport sexuel au cours des 12 derniers mois) a été estimée à 325 500 en 2006, celle des usagers de drogue par voie intraveineuse (UDIV) à 90 000 et celle des hétérosexuels à 40,7 millions. Si l'on rapporte le nombre corrigé de découvertes de séropositivité en 2006 à la population de 18 à 69 ans, on constate que le taux de découvertes de séropositivité VIH est 73 fois plus élevé chez les homosexuels masculins que dans la population hétérosexuelle et 4 fois plus que dans celle des UDIV. Le nombre de découvertes de séropositivité chez des UDIV est faible, mais rapporté au nombre total d'UDIV, le taux de découvertes de séropositivité est 17 fois plus élevé que dans la population hétérosexuelle non UDIV. Les UDIV sont cependant beaucoup moins touchés que dans les années 1990. À l'époque, on ne disposait que des données de cas de Sida, c'est donc le taux de diagnostic de Sida qu'il faut utiliser pour la comparaison. Le taux de cas de Sida rapporté à la population était 78 fois plus élevé que chez les hétérosexuels non usagers de drogues en 2006, alors qu'il était 650 fois plus élevé en 1993.

Par ailleurs, le nombre de découvertes de séropositivité VIH en 2006 rapporté à la population était beaucoup plus important chez les personnes de nationalité étrangère (63 pour 100 000) que de nationalité française (5 pour 100 000). En termes de nouveaux diagnostics rapportés à la population, les disparités régionales persistaient en 2006 : les taux de découvertes s'échelonnaient de 24 à 75 par million d'habitants (71 en Provence-Alpes-Côte d'Azur, 75 à la Réunion), avec des taux encore plus élevés en Martinique (201), en Île-de-France (213), en Guadeloupe (486) et en Guyane (705).

### *Surveillance virologique*

Parmi les 3 703 découvertes de séropositivité chez les adultes en 2006, la proportion de patients qui refusent la surveillance virologique est très faible (< 3 p. 100). Cependant, dans 19 p. 100 des cas, le prélèvement sur buvard n'a pas été adressé par le biologiste au CNR. Le fonctionnement de cette surveillance s'est amélioré depuis 2003, avec notamment une meilleure participation des biologistes.

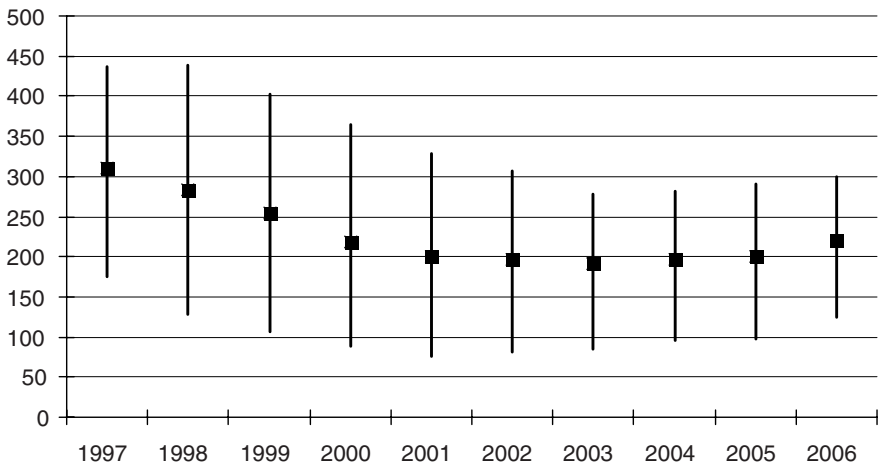
En 2006, les résultats du test d'infection récente ont été disponibles pour 2 917 personnes, soit près de 80 p. 100 des découvertes de séropositivité pour le VIH-1. La proportion d'infections récentes ( $\leq 6$  mois) était de 22,6 p. 100. La proportion d'infections récentes était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (27 versus 14 p. 100), et chez les homosexuels que chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels (39 versus 16 p. 100). La proportion d'infections récentes était moins élevée chez les personnes d'Afrique subsaharienne que chez les personnes de nationalité française (8 versus 33 p. 100). Cette différence persistait chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels (8 p. 100 chez les Africains versus 27 p. 100 chez les Français), quel que soit le sexe. La proportion d'infections récentes est stable entre le second semestre de 2003 et le second semestre de 2006, quels que soient le sexe, l'âge, le mode de contamination, chez les personnes de nationalité française comme celles d'Afrique subsaharienne.

## Encore 33 p. 100 de patients pris en charge tardivement

En France en 2006, dans la FHDH, 33,3 p. 100 des patients n'accèdent à une prise en charge à l'hôpital qu'à un stade avancé (Sida ou  $CD4 < 200/mm^3$ ), stade où le traitement est recommandé au Nord comme au Sud. Un taux similaire de prise en charge tardive était noté dans VESPA ANRS EN12 [7]. Certains patients ont retardé leur accès à l'hôpital après leur diagnostic d'infection (7,8 p. 100) ; cependant, ce phénomène est en régression depuis 1996 et l'arrivée des multithérapies. Le cas le plus fréquent (25,5 p. 100), en augmentation depuis 1996, concernait des patients qui ont été dépistés moins de 3 mois avant leur prise en charge à l'hôpital. L'impact de cette prise en charge tardive sur le risque de décès perdure pendant 4 ans après la prise en charge, en particulier pour les patients pris en charge au stade Sida [8] (*voir* Chapitre 4). Dans un audit sur les causes de 397 décès chez les patients infectés par le VIH réalisé en 2005 par la British HIV Association, 40 p. 100 des décès ont été attribués à un diagnostic trop tardif pour permettre un traitement efficace [9]. Un dépistage et une prise en charge plus précoces permettraient de diminuer ce risque.

## Un taux médian de $CD4$ à la mise au traitement de $221/mm^3$ en 2006 malgré l'évolution des recommandations (FHDH ANRS CO4)

Comme le montre la figure 3-1, le taux médian de  $CD4$  lors de la première prescription d'une multithérapie a diminué entre 1997 et 2001, passant de  $310$  à  $200/mm^3$ , avec une grande variabilité selon les patients (étendue interquartile [IQR] de  $175$  à  $437/mm^3$  en 1997 et de  $76$  à  $329/mm^3$  en 2001). Depuis 2001, le taux médian est d'environ  $200/mm^3$ , avec un IQR de  $125$  à  $299/mm^3$  en 2006.



**Figure 3-1** Taux médian (et étendue interquartile) lors de la mise au traitement entre 1997 et 2006 (FHDH ANRS CO4).

## L'âge est un facteur de risque de prise en charge tardive et de moindre réponse au traitement

L'âge est un facteur de risque important de prise en charge tardive avec un odds-ratio de 3,4 pour les sujets de plus de 60 ans par rapport ceux de moins de 30 ans. Il faut

souligner que les patients de plus de 50 ans ont une moindre réponse immunologique au traitement en dépit d'une bonne réponse virologique [8, 10].

## Patients perdus de vue

Dans la FHDH, parmi les patients suivis en 1999, le taux de perte de vue à un an était de 7,5, et 5,4 p. 100 des patients n'ont jamais été revus depuis parmi lesquels 29,8 p. 100 étaient décédés selon les données de Mortalité 2000-CépiDc [11]. Un facteur de risque de la perte de vue est le diagnostic récent d'infection (16,8 p. 100 chez les patients diagnostiqués depuis moins d'un an versus 7,1 p. 100 chez les patients dont le diagnostic date de plus d'un an).

Dans l'audit anglais, 6 p. 100 des causes de décès étaient attribuées à des patients connaissant leur séropositivité mais non suivis et qui se représentaient trop tard. Il est important d'améliorer les premiers contacts avec les patients nouvellement diagnostiqués pour garantir une bonne prise en charge [9].

## Des facteurs de risque fréquents

Dans la population infectée par le VIH, les co-infections virales sont fréquentes : 24,3 p. 100 pour le VHC en 2004, 7 p. 100 pour le VHB (voir Chapitre 14), et infections à HPV et à EBV (voir Chapitre 16).

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, les facteurs de risque vasculaires sont fréquents : ainsi, sur les 3 328 patients suivis en 2007, 38 p. 100 présentaient une lipodystrophie, 54 p. 100 une dyslipidémie, 6 p. 100 un diabète, 9 p. 100 une hypertension artérielle, 45 p. 100 étaient fumeurs. L'étude EVIT a étudié en 2006 la fréquence du tabagisme chez les patients infectés par le VIH et a mis en évidence que 43 p. 100 des patients étaient des fumeurs actifs (48 p. 100 chez les hommes et 31 p. 100 chez les femmes), par rapport à 31 p. 100 dans la population générale (Baromètre Santé) et 17 p. 100 des anciens fumeurs [12]. L'évaluation de la dépendance au tabac avec l'échelle de Fagerström a montré que 57 p. 100 des fumeurs présentaient une dépendance modérée ou sévère. Au total, 14 p. 100 des fumeurs avaient une motivation élevée pour arrêter ; ils n'utilisaient pas de drogues illicites et ne présentaient pas de symptômes de dépression. Selon l'échelle CAGE-DETA, 15,3 p. 100 des patients et 24,2 p. 100 des fumeurs avaient une consommation excessive d'alcool. Dans l'étude VESPA ANRS EN12 qui a été conduite en 2003, 12,4 p. 100 des patients avaient une consommation excessive d'alcool et 9,4 p. 100 pratiquaient le *binge drinking* (plus de 6 verres en une occasion au moins deux fois par mois), 48 p. 100 des patients étaient fumeurs [13]. Au total, si l'on combine les consommations des substances addictives et leurs niveaux, cinq profils se dégagent : 72 p. 100 des patients ne consommaient pas ou avaient des niveaux faibles de consommation d'alcool, de tabac (moins de 10 cigarettes par jour) et de drogues, 9 p. 100 étaient des fumeurs quotidiens de plus de 10 cigarettes sans autres addictions, 14 p. 100 abusaient de l'alcool avec des niveaux élevés de tabagisme le plus souvent, 4 p. 100 étaient sous traitement de substitution avec d'autres consommations et 1 p. 100 avaient des addictions multiples. En plus d'être des facteurs de risque de nombreuses maladies fréquentes chez les patients infectés, ces usages influencent l'observance au traitement, en particulier l'abus d'alcool et les addictions multiples.

## Une morbidité qui se diversifie

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, le taux d'hospitalisation a diminué de 173 à 91 pour 1 000 patients entre 2000 et 2004 [14]. La première cause de morbidité sévère était représentée par les infections bactériennes (essentiellement pulmonaires et cutanées), suivies des affections classant Sida (pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*, affections du système

nerveux central, maladie de Kaposi, lymphomes malins non hodgkiniens, tuberculose...), des affections psychiatriques, vasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, pathologie thrombo-embolique, soit 9 p. 100 des événements), digestives (cirrhose dans plus de 60 p. 100 des cas), des infections virales et des cancers non classant Sida (pulmonaires, Hodgkin, cancers anaux...). Dans la période d'observation, l'incidence des hospitalisations dues à des événements Sida diminuait au cours du temps (de 60 à 20 pour 1 000 patients-années entre 2000 et 2004), tout comme celui des hospitalisations dues à des infections bactériennes (de 45 à 24 pour 1 000 patients-années) et des événements psychiatriques (de 26 à 14 pour 1 000 patients-années). En revanche, l'incidence des hospitalisations dues à des événements cardiovasculaires et des cancers non classant Sida restait stable au cours du temps (respectivement, 14 et 10 pour 1 000 patients-années).

La suite de ce paragraphe reprend ces différentes pathologies fréquentes.

### *Pneumopathies bactériennes*

Dans la FHDH, l'incidence des pneumopathies bactériennes chez les patients suivis est estimée à 1,4 pour 100 patients-années en 2000 et 1,2 en 2006. Dans APROCO/Copilote ANRS CO8, l'incidence des pneumopathies bactériennes conduisant à une hospitalisation a été estimée à 0,8 pour 100 patients-années ; les facteurs de risque étaient l'âge, le fait d'être UDIV, d'être fumeur et une mauvaise efficacité virologique du traitement [15].

### *Sida*

Une étude conduite dans la FHDH a mis en évidence un changement de la fréquence respective des différentes pathologies au diagnostic de Sida [16]. En 1993-1995, les trois maladies les plus fréquentes étaient la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (15,6 p. 100), la candidose œsophagienne (14,3 p. 100) et la maladie de Kaposi (13,9 p. 100) versus, en 2001-2003, la tuberculose (22,7 p. 100), la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (19,1 p. 100) et la candidose œsophagienne (16,2 p. 100). Chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne, la tuberculose était le diagnostic le plus fréquent au cours des trois périodes étudiées (1993-1995 : 40 p. 100, 1998-2000 : 46 p. 100 et 2001-2003 : 44 p. 100, respectivement). Par contraste, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* était la maladie la plus fréquente au diagnostic de Sida au cours des trois périodes étudiées chez les autres patients (16, 22 et 21 p. 100, respectivement) ; la tuberculose (10, 15 et 18 p. 100, respectivement) est passée de la quatrième à la deuxième maladie la plus fréquente au diagnostic de Sida en 2001-2003 chez les patients non originaires d'Afrique subsaharienne. Le rôle de l'immuno-dépression et de la charge virale sur le risque des pathologies classant Sida est bien connu. Dans un travail récent à partir de la FHDH, chez les patients ayant reçu un traitement et ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, l'incidence d'un nouvel événement classant Sida était de 18,5 ± 1,9 pour 100 patients-années chez les patients ayant interrompu leur traitement, de 14,5 ± 0,7 pour 100 patients-années chez les patients ayant une charge virale détectable sous traitement et de 4,9 ± 0,5 pour 100 patients-années chez les patients avec une charge virale indétectable sous traitement [17]. Au total, après ajustement, le risque d'un nouvel événement classant Sida chez les patients avec une charge virale détectable sous traitement avait diminué de 22 p. 100 et de 62 p. 100 chez les patients avec une charge virale indétectable sous traitement, par rapport au risque chez les patients ayant interrompu le traitement. Cela suggère qu'il existe un bénéfice à maintenir un traitement, même incomplètement efficace virologiquement, sans doute parce qu'il limite la destruction de CD4 et qu'il aide à contenir l'inflammation associée à l'infection.

### *Santé mentale*

C'est un aspect sur lequel il existe un déficit de données disponibles. La santé mentale a été explorée dans VESPA ANRS EN12 à partir de données du questionnaire patient et de l'autoquestionnaire dont le remplissage est hétérogène ; en particulier, les migrants et

les personnes d'un faible niveau d'étude l'ont moins rempli. Parmi les gens traités depuis au moins 6 mois, 62,6 p. 100 n'avaient pas de symptômes de dépression, 9,1 p. 100 des symptômes modérés, 5,5 p. 100 des symptômes sévères et 23,7 p. 100 n'avaient pas répondu [18]. En transversal, on ne trouve pas d'association entre dépression et résultats thérapeutiques (échec immunologique défini par un gain de moins de 100 CD4 depuis le début du traitement ; échec immunovirologique défini par un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et une charge virale détectable ; échec clinique défini par un événement Sida plus de 3 mois après la mise sous traitement). Concernant les tentatives de suicide, le taux est plus élevé que dans la population générale. La consommation de médicaments psychotropes dans les 30 derniers jours montre une absence de consommation chez 68,8 p. 100, un usage occasionnel d'anxiolytiques ou d'hypnotiques chez 10,2 p. 100, un usage régulier d'anxiolytiques, d'hypnotiques et d'antidépresseurs chez 19,8 p. 100 et des consommations multiples (y compris d'autres classes de psychotropes) chez 1,2 p. 100. Parmi les répondants du questionnaire de qualité de vie (SF36), 52,6 p. 100 ont une bonne qualité de vie physique et 51,5 p. 100 une bonne qualité de vie mentale. En analyse multivariée, un taux de CD4 bas, des effets indésirables, la précarité matérielle, l'expérience de la discrimination dans la famille et le contexte professionnel, les taux élevés de consommations de médicaments et la dépression sont associés à une mauvaise qualité de vie mentale. En revanche, la vie en couple est protectrice [19].

### *Pathologies vasculaires*

Dans l'étude de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 [14], les causes de morbidité vasculaire, soit 159 événements, comprenaient des myocardiopathies ischémiques (32 p. 100), des thromboses veineuses, des embolies pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire (27 p. 100), des accidents ischémiques ou hémorragiques du système nerveux central (21 p. 100) et, enfin, d'autres causes – insuffisance cardiaque, mort subite, péricardite, myocardite, artériopathie (20 p. 100).

Chez les patients infectés par le VIH, le risque de maladies cardiovasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde, est plus élevé que dans la population générale. Même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien compris, trois raisons principales peuvent expliquer cette différence : une fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier le tabagisme, l'exposition aux antirétroviraux, en particulier leur impact sur le profil lipidique et les effets propres du VIH, en particulier en termes d'inflammation. Ainsi, des analyses de l'essai SMART pointent l'association entre le risque d'événements cardiovasculaires et le taux de CD4 et la charge virale [9]. Ces points sont détaillés dans le chapitre 7.

### *Cancers non classant Sida*

Dans l'étude ONCOVIH qui a recensé les nouveaux diagnostics de tumeurs en 2006 en France chez les patients infectés par le VIH, 694 tumeurs ont été signalées et 673 décrites. Les tumeurs classant Sida représentaient 38 p. 100 des diagnostics de cancers (lymphomes non hodgkiniens, n = 145 ; maladie de Kaposi, n = 107 et cancer du col, n = 10). Les autres cancers fréquents étaient le cancer du poumon (n = 63), de l'anus (n = 55), la maladie de Hodgkin (n = 51), les cancers cutanés non mélanomes (n = 49), le cancer du foie (n = 38), les cancers ORL (n = 20) et le cancer du sein (n = 21). Les taux de CD4 au diagnostic de cancer étaient de 194/mm<sup>3</sup> (IQR = 67-359) pour les cancers classant Sida et de 330/mm<sup>3</sup> (IQR = 192-503) pour les cancers non classant, par comparaison à un taux de CD4 de 454/mm<sup>3</sup> (IQR = 312-634) dans la FHDH pour les patients suivis en 2006. Chez les patients ayant un diagnostic de cancer classant Sida, 23 p. 100 recevaient une multi-thérapie et avaient une charge virale inférieure à 500 copies/ml ; ce pourcentage était de 62 p. 100 chez les patients ayant un diagnostic de cancer non classant Sida, alors que 67 p. 100 des patients suivis en 2006 étaient dans ce cas. Ces résultats pointent le rôle du

contrôle de la charge virale et de l'immunodépression dans la physiopathologie des cancers au cours de l'infection par le VIH. C'est précisément ce qui a été mis en évidence dans une étude réalisée au sein de la cohorte Aquitaine ANRS CO3, qui montrait que le risque de cancers classant Sida augmentait de 24 p. 100 par année d'exposition à une charge virale supérieure à 500 copies/ml et de 33 p. 100 environ par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> [20]. En ce qui concerne les cancers non classant Sida, le risque augmentait de 18 p. 100 par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>. Il est important d'évaluer si ces résultats globaux s'appliquent à tous les cancers. Les données épidémiologiques sur le risque de cancer chez les patients VIH sont détaillées dans le chapitre 16. En l'état, ces résultats incitent à limiter la durée d'exposition à une immunodépression même modérée et donc à un taux de CD4 bas.

Les autres pathologies sont traitées dans les chapitres 7 et 14.

## **Des causes de mortalité toujours plus diverses (Mortalité 2005, ANRS EN19)**

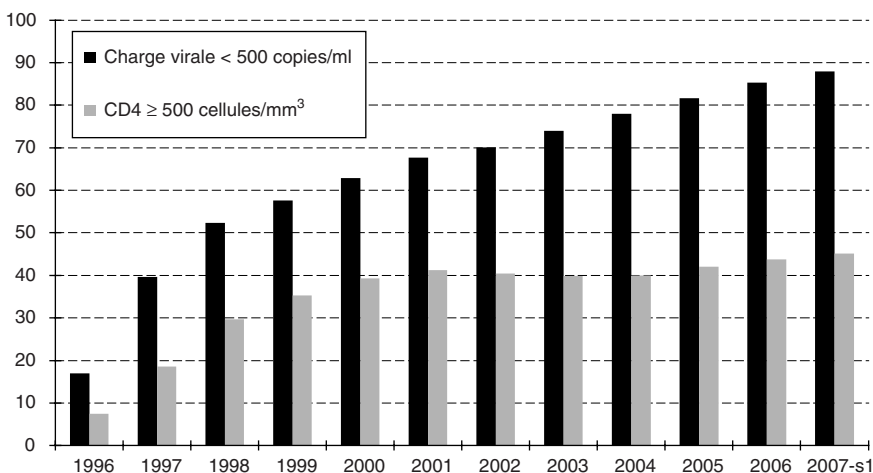
En France, les causes de décès des personnes infectées par le VIH ont continué à se diversifier entre 2000 et 2005. Les enquêtes Mortalité 2000 et Mortalité 2005 ont documenté les causes de 964 décès en 2000 et de 1 042 en 2005 et ont mis en évidence une diminution de la proportion de décès dus au Sida (47 à 36 p. 100), une augmentation des cancers non classant Sida et non liés aux hépatites (11 à 17 p. 100), une augmentation plus modérée des hépatopathies (13 à 15 p. 100, dont l'hépatite C, 11 p. 100 et l'hépatite B, 2 p. 100), des atteintes cardiovasculaires (7 à 8 p. 100) et des suicides (4 à 5 p. 100). Parmi les décès dus au Sida, 20 p. 100 sont survenus chez des personnes dont le diagnostic VIH datait de moins de 6 mois et 28 p. 100 étaient dus à un lymphome malin non hodgkinien. En 2005, le nombre de décès dus au Sida était, comme attendu, plus important pour les patients avec des CD4 bas. Cela était aussi retrouvé pour les décès dus aux cancers non Sida et ceux dus aux hépatites. En revanche, au-dessus de 50 CD4/mm<sup>3</sup>, le nombre de décès de cause cardiovasculaire variait peu selon la strate de CD4. Enfin, la localisation la plus fréquente des cancers non classant Sida était le poumon et un quart des décès de cause hépatique était dû à un hépatocarcinome [4].

## **Objectif de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> chez tous les patients pris en charge (ANRS CO3 et CO8)**

Le taux de mortalité des adultes infectés par le VIH reste supérieur à celui de la population générale de même âge et de même sexe. Dans les cohortes ANRS CO3 et CO8, les taux de mortalité standardisés ont été estimés chez les patients ayant débuté une multi-thérapie en 1997-1999. La mortalité était sept fois plus élevée que dans la population générale, cinq fois chez les hommes et treize fois chez les femmes. Le sur-risque diminuait progressivement lorsque les CD4 étaient plus élevés. Lorsque les CD4 étaient supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>, la mortalité restait supérieure si l'on considérait l'ensemble du suivi, et elle devenait comparable à celle de la population générale après 6 ans de suivi sous traitement. Il s'agit d'une sélection particulière d'individus, mais ces résultats incitent à définir pour l'ensemble des patients des objectifs de restauration de l'immunité avec plus de 500 CD4/mm<sup>3</sup>. Indirectement, ils incitent également à une initiation précoce du traitement antirétroviral afin de faciliter cet objectif [21].

## **Une réponse virologique satisfaisante, mais une réponse immunologique insuffisante (FHDH ANRS CO4)**

Compte tenu de l'intérêt d'atteindre un taux de CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup> pour tous les patients, il est important de suivre cet indicateur dans la population des patients pris en



**Figure 3-2** Proportion de patients traités depuis au moins 6 mois ayant une charge virale inférieure à 500 copies/ml ou ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>.

charge. La figure 3-2 illustre le taux de patients traités depuis au moins six mois, ayant une charge virale inférieure à 500 copies/ml et la proportion de patients dont le taux de CD4 est supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, qui plafonne à environ 40 p. 100 depuis 2000 (43,8 p. 100 en 2006).

### Points forts

- Ce chapitre illustre l'importance de l'épidémiologie descriptive, le parent pauvre de l'épidémiologie en France en dehors du domaine de l'infection par le VIH. Il est important de maintenir cet effort de recherche, en améliorant les déficits constatés (prison, santé mentale...).
- La mise à disposition des combinaisons antirétrovirales a permis des progrès spectaculaires en termes de contrôle de la réplication virale et de diminution de la morbidité liée au Sida et de la mortalité toutes causes.
- La diffusion de l'épidémie est toujours active, en particulier dans la population des hommes homosexuels.
- La population prise en charge vieillit, grâce aux progrès thérapeutiques et du fait d'infections survenant à un âge plus avancé, et on doit souligner le diagnostic tardif chez les patients de plus de 50 ans.
- La morbidité se diversifie en raison d'un risque majoré chez les personnes infectées par le VIH de maladies ne définissant pas le Sida, comme les affections cardiovasculaires, les pathologies métaboliques, les cancers non classant et les affections neurologiques.
- Les données présentées illustrent :
  - la prise en charge trop tardive d'une proportion importante des patients ;
  - le bénéfice qu'il y a à adopter l'objectif thérapeutique d'un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> pour tous les patients. Cet objectif n'est actuellement atteint que chez 40 p. 100 des patients traités alors même que la charge virale est inférieure à 50 copies/ml dans 75 p. 100 des cas.

- Au total, tous ces résultats conduisent à penser qu'il est possible d'améliorer encore la prise en charge de l'infection par le VIH en France, en dépistant et en traitant plus précocement les personnes vivant avec le VIH et en adoptant des stratégies de traitement qui limitent la morbidité associée à l'infection par le VIH ou à ses traitements administrés au long cours.

**Le groupe d'experts recommande :**

- de mener des études épidémiologiques en milieu carcéral et dans le champ de la santé mentale ;
- d'évaluer l'impact des nouvelles recommandations de traitement antirétroviral plus précoce sur la situation immunitaire des patients ;
- de ne pas oublier de notifier tout nouveau diagnostic d'infection par le VIH.

## BIBLIOGRAPHIE

1. WEILL A, VALLIER N, SALANAVE B et al. Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du Régime général de l'assurance maladie en 2004. *Pratiques et Organisation des Soins*, 2006, 37 : 173-188.
2. BERNILLON P, LIEVRE L, PILLONEL J et al. 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 : 168-174.
3. DRAY-SPIRA R, GUEGUEN A, RAVAUD JF et al. Socioeconomic differences in the impact of HIV infection on workforce participation in France in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Public Health*, 2007, 97 : 552-558.
4. LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Changes in causes of death among adults infected by the human immunodeficiency virus (HIV) between 2000 and 2005. The « Mortalité 2000 & 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS*, 2008, *in press*.
5. HERIDA M, MICHEL A, GOULET V et al. Épidémiologie des infections sexuellement transmissibles en France. *Méd Mal Infect*, 2005, 35 : 281-289.
6. GAMBOTTI L, BATISSE D, COLIN-DE-VERDIERE N et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill*, 2005, 10 : 115-117.
7. DELPIERRE C, DRAY-SPIRA R, CUZIN L et al. Correlates of late HIV diagnosis : implications for testing policy. *Int J STD AIDS*, 2007, 18 : 312-317.
8. 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.
9. PHILLIPS AN. Morbidity and Mortality in the HAART Era. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 3-6 February, abstract 8.
10. GRABAR S, KOUSIGNIAN I, SOBEL A et al. Immunologic and clinical responses to HAART over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*, 2004, 18 : 2029-2038.
11. LANOY E, LEWDEN C, LIEVRE L et al. What happen to patients from the French hospital database on HIV lost to follow up and consequences on mortality estimates. 11<sup>th</sup> European Aids Conference, Madrid, Spain, October 24-27, P18.4/10.
12. DUVAL X, BARON G, GARELIK D et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking : multisite cross-sectional study. *Antiviral Therapy*, 2008, 13 : 389-397.
13. PERETTI-WATEL P, SPIRE B, LERT F et al. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients : evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). *Drug Alcohol Depend*, 2006, 82 (Suppl. 1) : S71-S79.
14. BONNET F, CHÈNE G, THIÉBAUT R et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients : the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med*, 2007, 8 : 547-554.

15. LE MOING V, RABAUD C, JOURNOT V et al. Incidence and risk factors of bacterial pneumonia requiring hospitalization in HIV-infected patients started on a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Med*, 2006, 7: 261-267.
16. GRABAR S, LANOY E, ALLAVENA et al. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2008, 9: 246-256.
17. KOUSIGNIAN I, ABGRALL S, GRABAR S et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 296-304.
18. DRAY-SPIRA R, SPIRE B, HEARD I et al. Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV : results from the ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S5-S12.
19. PRÉAU M, MARCELLIN F, CARRIERI MP et al. Health-related quality of life in French people living with HIV in 2003 : results from the national ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S19-S27.
20. BRUYAND M, THIEBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers : ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 15.
21. LEWDEN C, CHÈNE G, MORLAT P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS*, 2007, 46: 72-77.