

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	: Abacavir
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AIDS	: Acquired immunodéficience syndrom
ANDS	: Agence Nationale de Démographie Sénégalaise
APV	: Amprénavir
ARN	: Acide ribonucléique
ART-CC	: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
ARV	: Antirétroviral (antirétroviraux au pluriel)
ATV	: Atazanavir
AZT	: Zidovudine
BCG	: Bacille Calmette Guérin
Cellules NK	: Cellule natural killer
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
CHNU	: Centre Hospitalier National Universitaire
CMV	: Cytomegalovirus
CTA	: Centre de Traitement Ambulatoire
DDI	: Didanosine
DRV	: Darunavir
EFV	: Efavirenz
FTC	: Emtricitabine
GRID	: Gay-related immunodéficience disease
HAART	: High Active Antiretroviral Therapy

HDL-c	: High Density Lipoprotein cholesterol
HIVAN	: HIV Associated Nephropathy
HTLV	: Human T-cell Leukemia Virus
IDV	: Indinavir
IMC	: Indice de masse corporelle
INNTI	: Inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse
INTI	: Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
I.O.	: Infection opportuniste
IP	: Inhibiteur de protéase
ISAARV	: Initiative sénégalais d'accès aux antirétroviraux
IST	: Infection sexuellement transmissible
Kg	: Kilogramme
LDL-c	: Low Density Lipoprotein cholestérol
LPV /r	: Lopinavir boosté par le ritonavir
MACS	: Multicenter AIDS Cohort Study
ME	: Microscopie Electronique
Mg	: Milligramme
mm³	: Millimètre cube
MSM	: Men who have sex with men
NFV	: Nelfinavir
NVP	: Névirapine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ONUSIDA	: Organisation des nations unies de lutte contre le Sida
OPALS	: Organisation Panafricaine de Lutte contre le SIDA

Pep	: Prophylaxie post-exposition
PEV	: Programme élargie de vaccination
PréP	: Prophylaxie préexposition
PvVIH	: Personne vivant avec le VIH
RTV	: Ritonavir
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SQV	: Saquinavir
TARV	: Traitement antirétroviral
Tasp	: Treatment as prevention
3TC	: Lamivudine
TDF	: Ténofovir
TMC	: Etravirine
TG	: Triglycerides
TLR	: Toll Like Receptor
TPV	: Tripranavir
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Dénomination, présentation, posologie et principaux effets secondaires des INTI.....	18
Tableau II : Dénomination, présentation, posologie et principaux effets secondaires des INNTI.....	19
Tableau III : Dénomination, présentation, posologie et effets secondaires des IP	20
Tableau IV : Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique	53
Tableau V : Répartition de la population d'étude en fonction des aspects épidémiologiques	54
Tableau VI : Répartition de la population d'étude selon les données paracliniques	56
Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon les évènements non classant SIDA.....	57
Tableau VIII : Répartition de la population d'étude selon les évènements cardio-vasculaires.....	57
Tableau IX : Répartition de la population d'étude selon les évènements de cancer non classant SIDA	59
Tableau X : Facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA : analyse bi variée.....	61
Tableau XI : Facteurs prédictifs des évènements non classant SIDA : analyse multivariée	62

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition du VIH dans le monde en 2016	6
Figure 2 : Structure du VIH	12
Figure 3 : Cycle de réplication virale du VIH/Sida	13
Figure 4 : Evolution des différentes phases de l'infection à VIH.....	15
Figure 5 : Protocoles de traitement antirétroviral de première ligne	24
Figure 6 : Protocole du traitement antirétroviral de deuxième ligne	24
Figure 7 : Activation des cellules immunitaires au cours de l'infection à VIH.	30
Figure 8 : Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	51
Figure 9 : Répartition selon la situation matrimoniale.....	52
Figure 10 : Répartition de la population d'étude selon la profession	53
Figure 11 : Répartition de la population d'étude selon les schémas thérapeutiques	55
Figure 12 : Répartition de la population d'étude selon le type d'évènement cardio-vasculaire	58
Figure 13 : Répartition de la population d'étude selon le type de cancer.....	59
Figure 14 : Répartition de la population d'étude selon la létalité	60

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LE VIH	4
1. EPIDEMIOLOGIE	5
1.1. Dans le Monde.....	5
1.2. En Afrique	6
1.3. Au Sénégal.....	6
2. MODES DE TRANSMISSION ET CARACTERISTIQUES DU VIH.....	7
2.1. Modes de transmission du VIH	7
2.2. Caractéristique du virus	10
2.2.1. Classification	10
2.2.2. Propriétés structurales du VIH	11
2.3. Interaction VIH-Cellules, et leurs conséquences sur la physiopathologie de la maladie.....	12
3. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A VIH/SIDA.....	14
4. TRAITEMENT	17
4.1. Traitement curatif	17
4.2. Suivi clinico-biologique	25
4.3. Traitement préventif	26
5. MORBI-MORTALITE NON LIEE AU SIDA AU COURS DE L'INFECTION A VIH	28
5.1. Les facteurs déterminants	28
5.1.1. Facteurs démographiques	28
5.1.2. Facteurs comportementaux.....	28
5.1.3. L'activation immunitaire chronique.....	29
5.1.4. Les effets secondaires du traitement antirétroviral	32

5.2. Les pathologies non classantes SIDA au cours de l'infection à VIH .	32
5.2.1. Les maladies cardiovasculaires	32
5.2.2. Les lipodystrophies.....	35
5.2.3. Les dyslipidémies	35
5.2.4. Les anomalies du métabolisme glucidique	36
5.2.5. Le syndrome métabolique	37
5.2.6. Les complications hépatiques.....	37
5.2.7. Les complications osseuses.....	38
5.2.8. Les complications rénales	40
5.2.9. Cancers non classant SIDA	43
5.2.10. Autres complications.....	43
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	44
1. CADRE D'ETUDE.....	45
1.1. Présentation du centre de traitement ambulatoire (CTA).....	45
1.2. Description des lieux	46
1.3. Le personnel	47
2. METHODOLOGIE.....	47
2.1. Type d'étude	47
2.2. Période d'étude	47
2.3. Population d'étude	47
2.4. Variables	48
2.5. Recueil et analyses des données	49
2.6. Aspects éthiques	50
3. RESULTATS.....	51
3.1. Etude descriptive	51
3.1.1. Répartition de la population d'étude selon les aspects sociodémographiques.....	51
3.1.1.1. Répartition de la population d'étude selon l'âge	51
3.1.1.2. Répartition de la population d'étude selon le sexe	51

3.1.1.3. Répartition de la population d'étude selon le statut matrimonial ..	52
3.1.1.4. Répartition de la population d'étude selon la profession.....	53
3.1.1.5. Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique.....	53
3.1.2. Répartition de la population d'étude selon les aspects épidémiologiques	54
3.1.3. Répartition de la population d'étude selon les schémas thérapeutiques antirétroviraux	55
3.1.4. Répartition de la population d'étude selon les données paracliniques	56
3.1.5. Répartition de la population d'étude selon les évènements non classant SIDA.....	57
.....	58
3.2. Facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA.....	61
4. DISCUSSION	63
4.1. Les aspects sociodémographiques	63
4.2. Les schémas thérapeutiques ARV	67
4.3. Les données paracliniques	67
4.4. Les évènements non classants SIDA	68
4.5. Facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA.....	71
CONCLUSION	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78
ANNEXES	

INTRODUCTION

L'infection à VIH est la plus grande pandémie du 20^{ème} et 21^{ème} siècle, responsable de plus de 35 millions de décès, en Décembre 2016, selon l'Onusida [1].

La généralisation de la prescription de ces antirétroviraux a entraîné une amélioration notable de la qualité et de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PvVIH), conséquence de la réduction drastique de la morbi-mortalité liée aux infections opportunistes [2,3]. Selon l'ONUSIDA les décès liés au sida ont chuté de 35% depuis le pic de 2005. En 2016, 1 million de personnes sont décédées de causes liées au sida dans le monde, contre 2,4 millions en 2005 [4]. Parallèlement à l'augmentation de l'espérance de vie, il a été noté une nette augmentation de la prévalence des comorbidités non liées au SIDA, dans un contexte de vieillissement prématuré [5].

Dans les séries européennes et américaines, les pathologies non classantes SIDA sont les principales causes de décès [6,7].

Dans la cohorte suisse (Swiss HIV Cohort Study) entre 2005 et 2009 : 84% des causes de décès

Aux USA en Caroline du Sud entre 2005 et 2013 : 47,5% des causes de décès contre 20% pour les infections opportunistes

Parmi ces affections, les maladies cardiovasculaires (y compris les accidents vasculaires cérébraux), l'insuffisance hépatique et rénale et le cancer non classant SIDA sont d'une importance particulière en raison de leur forte prévalence [8].

Par contre en Afrique Subsaharienne, les affections opportunistes restent la principale cause de mortalité [9-12].

Cependant, au cours de ses dernières années, les complications non classantes SIDA gagnent de plus en plus une place non négligeable [12].

Au Sénégal, avec l'instauration de l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV) en 1998, et sa décentralisation à partir de 2003, on a constaté des avancées importantes dans la prise en charge, en matière de couverture sur toute l'étendue du territoire. C'est ainsi que le nombre de décès liée au VIH est passée de 7800 à 2400 entre 1999 et 2013 [4,13]. Cependant, notre pays n'a pas encore mis en place de stratégie spécifique pour la prise en charge des comorbidités non classantes SIDA.

C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude au niveau du Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) du CHU de FANN avec comme :

- **Objectif principal**

De faire le point sur les évènements non liés au sida et leur impact sur la survie dans une cohorte de patients en succès thérapeutique suivis au niveau du CTA.

- **Objectifs secondaires :**

- d'évaluer la prévalence des affections non classantes SIDA chez les patients en succès virologique ;
- d'évaluer la prévalence de la mortalité non liée au VIH ;
- d'identifier les facteurs de risque de survenue des affections non classantes SIDA ;
- de formuler des recommandations pour la prévention et une meilleure prise en charge de ces pathologies non classantes.

Pour atteindre ces objectifs, notre travail va s'articuler selon le plan suivant :

- après l'introduction, nous ferons une revue de littérature dans la première partie
- ensuite nous présenterons notre travail personnel (la méthodologie, les résultats et la discussion)
- avant de vous faire part de nos conclusions et de formuler quelques recommandations

PREMIERE PARTIE :
RAPPEL SUR LE VIH

L'infection à VIH est une maladie infectieuse virale chronique due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle se caractérise par une baisse progressive des moyens de défense de l'organisme ; et a été diagnostiquée en premier chez les homosexuels, d'où sa première appellation « gay-related immunodeficiency disease » (GRID). Cependant les autorités sanitaires se sont rendu compte que ce syndrome touchait aussi les hémophiles, les usagers de drogue par injection intraveineuse et les hétérosexuels. Cette dénomination fut alors remplacée par le terme de « Acquired immune deficiency syndrom » (AIDS) [14], SIDA en français.

Il existe actuellement deux types de virus de l'immunodéficience humaine : le VIH-1 identifié en 1983, responsable de la pandémie mondiale ; et le VIH-2 identifié en 1986, principalement retrouvé en Afrique sub-saharienne.

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1. Dans le Monde [1]

La pandémie liée à l'infection par le VIH est vieille de plus de 30 ans. Selon le rapport de l'Onusida elle touche environ 76,1 millions de personnes dans le monde en 2016, dont près de 80 % d'adultes. On estime que la prévalence du VIH est 28 fois plus élevée parmi les usagers de drogue injectable, 12 fois plus élevée parmi les professionnels du sexe, 19 fois plus élevée parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (MSM en anglais), 49 fois plus élevée parmi les femmes transsexuelles que dans le reste de la population adulte. Ces chiffres expliquent, en partie, l'augmentation du nombre de patients vivant avec le VIH [15]. Il est important de souligner par ailleurs la répartition inégale du nombre de PVVIH dans le monde avec 24,7 millions de PVVIH vivant en Afrique subsaharienne, (soit 70% des PVVIH dans le monde) contre 4,8 millions en Asie ; 1,1 millions en Europe orientale et Asie centrale et seulement 230 mille pour le Moyen Orient et l'Afrique du Nord.

En 2013 il y'a eu 2,1 millions de nouveaux cas dans le monde, soit une baisse de 13% par rapport à 2012.

1.2. En Afrique

L'Afrique subsaharienne reste la zone la plus touchée avec près de 75% des cas de nouvelles infections [15]. L'Afrique australe enregistre les plus forts taux de prévalence du continent [16,17] : 17,9% en Afrique du sud ; 23,4% au Botswana ; 24,8% au Swaziland.

Cependant, on note une baisse des décès liés au VIH d'environ 35% ; et la Tuberculose reste la principale cause de décès chez les PvVIH [15].

1.3. Au Sénégal

Au Sénégal, d'après l'enquête démographique et de Santé de 2010/2011 [18], la prévalence moyenne de l'infection par le VIH/Sida est de 0,7%. Cependant, la prévalence est élevée dans les groupes à risque : 18,5% chez les travailleuses du sexe, 21,8% chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et 9,2% chez les usagers de drogue injectable. Dans les régions du sud, on note des prévalences supérieures à 2%. Dans la région de Kolda par exemple, la prévalence est de 2,8%, à Ziguinchor elle est de 3,0%.

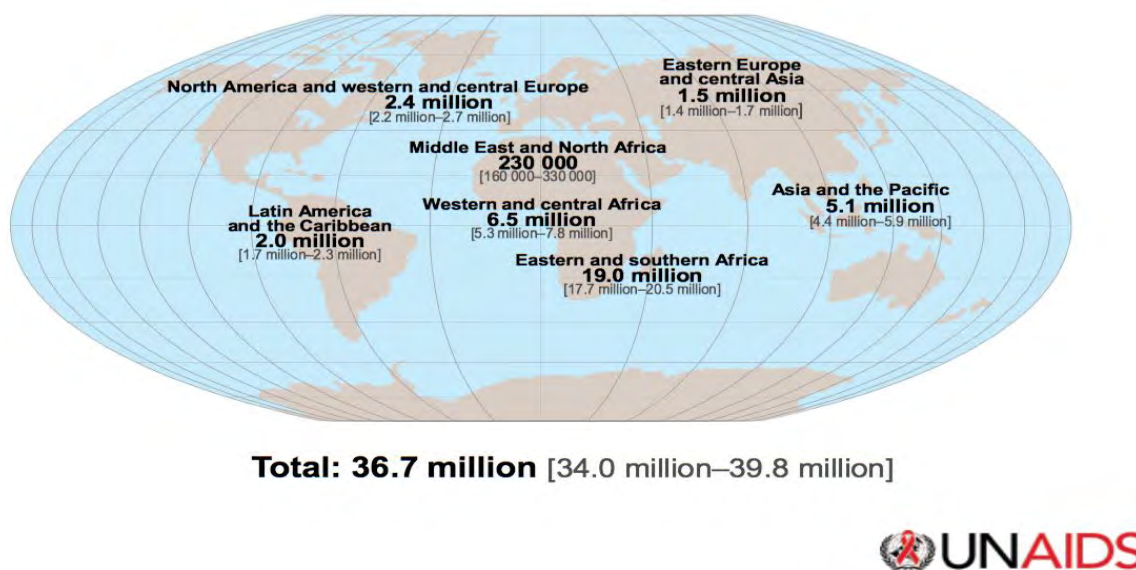


Figure 1: Répartition du VIH dans le monde en 2016

2. MODES DE TRANSMISSION ET CARACTERISTIQUES DU VIH

2.1. Modes de transmission du VIH [19-24]

Le VIH a été isolé principalement dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, le lait maternel, les liquides pleural, amniotique, broncho-alvéolaire ou cérébrospinal des personnes infectées. Il a aussi été retrouvé mais en faible concentration dans d'autres liquides biologiques tels que la salive, les larmes et les urines.

Ainsi les trois(03) principaux modes de transmission du VIH observés depuis le début de la pandémie sont :

- la transmission par voie sexuelle ;
- la transmission par voie sanguine ;
- la transmission verticale de la mère à l'enfant.

➤ La transmission par voie sexuelle

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales ou rectales lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant le virus. Le risque de contamination par acte sexuel serait plus important dans le sens homme-femme (0,15%) que dans le sens inverse (0,09%), la muqueuse génitale de la femme étant plus étendue que celle de l'homme. ; Le risque est variable selon type de relations sexuelles ; en cas de rapport anal, le risque est multiplié par 10 ; pour les rapports oro-génitaux, le risque est difficilement quantifiable et serait surtout pour réceptif (0,04%)

.Si au début de l'épidémie la plupart des cas de SIDA recensés étaient des homosexuels, aujourd'hui en Afrique, aux Caraïbes et dans de nombreux pays en voie de développement la transmission hétérosexuelle représente le mode de contamination dominant. Cela est dû à des facteurs socio-économiques tels que

la pauvreté et l'augmentation sans cesse croissante de la prostitution et des pratiques homosexuelles.

La contagiosité d'un porteur du VIH est variable dans le temps, car la quantité de virus présente dans les sécrétions sexuelles est fonction de l'état latent ou non de ce dernier. En effet le facteur essentiel qui augmente le risque de transmission sexuelle est l'infectiosité du partenaire infecté, ce qui se traduit par une charge virale plasmatique élevée. Ainsi du fait de l'importance de la virémie, la phase de primo-infection et le stade SIDA chez un partenaire infecté sont des périodes à haute transmissibilité du VIH. Les infections et/ou les lésions génitales sont également des facteurs augmentant l'infectiosité du partenaire ou la susceptibilité de l'exposé.

Tous ces facteurs font qu'un porteur du virus puisse contaminer plusieurs personnes dans un laps de temps, et qu'à l'inverse d'autres porteurs ne contaminent pas leurs partenaires malgré une vie sexuelle sans protection pendant des mois voire des années.

➤ **La transmission par voie sanguine**

C'est la voie la plus directe de transmission. On distingue deux modes :

✓ **La transmission par des objets souillés (aiguilles, lames, seringues, couteaux...)**

Le partage de seringues entre les toxicomanes est l'un des facteurs essentiels de l'extension de l'épidémie du VIH dans plusieurs régions du monde : Russie, Europe orientale, Inde, Indonésie, Chine, États-Unis, le Proche et le Moyen-Orient.

Ce mode de transmission concerne essentiellement les usagers de drogues par voie intraveineuse. Il représente aux États-Unis la deuxième voie de contamination après celle des relations sexuelles entre homosexuels.

Ce mode de transmission est également incriminé en Afrique par l'utilisation de seringues, d'aiguilles ou de lames usagées lors de scarifications, de circoncisions et d'excisions.

Bien que rares, les contaminations professionnelles (infirmiers, médecins, biologistes...) par inoculation accidentelle de sang contaminé par le VIH, les piqûres accidentelles avec des aiguilles contaminées par le sang frais existent également.

✓ **La transmission par transfusion sanguine**

Les premiers cas de SIDA ont été décrits aux États-Unis chez les hémophiles après les homosexuels.

L'instauration du dépistage systématique des dons de sang a considérablement réduit le risque de transmission, on parle ainsi de sécurité transfusionnelle. Néanmoins il subsiste un faible risque de transmission chez des donneurs prélevés dans les semaines ou les mois suivant une contamination qui peuvent ne pas avoir encore développé d'anticorps anti-VIH détectables (fenêtre sérologique).

➤ **La transmission verticale : mère-enfant**

La transmission mère-enfant a lieu surtout en fin de grossesse, au cours de l'accouchement mais aussi pendant l'allaitement. Elle est exceptionnelle au cours des deux premiers trimestres de grossesse (fausse couche, accouchement prématuré).

Le taux de transmission du VIH-1, en l'absence de traitement antirétroviral, est de 18 à 25% contrairement au VIH-2 où le risque de transmission de la mère à l'enfant serait de l'ordre de 1 à 4%.

➤ **Autres modes de transmission**

Même s'il a été retrouvé dans la salive, les urines, les larmes, les liquides céphalo-rachidien et broncho-alvéolaire ; la transmission du VIH n'est cependant pas automatique à cause de la faible concentration de virus présent dans ces liquides et de la présence éventuelle de composants inactivant le virus. Pour ces liquides, le risque de transmission est théorique et les cas anecdotiques publiés ne permettent jamais d'écarter la possibilité de souillure du liquide impliqué par le sang.

La possibilité de transmission par les insectes hématophages a été écartée.

2.2. Caractéristique du virus

2.2.1. Classification [25]

Les rétrovirus constituent une grande famille des virus. Ils se définissent par leur structure : particules sphériques de 80 à 100nm de diamètre, possédant un génome fait de deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) simple brin. Les particules sont enveloppées et sortent des cellules dans lesquelles elles se répliquent par bourgeonnement. Mais plus que leur structure, c'est leur mode de répllication qui les caractérise : grâce à l'enzyme qu'ils contiennent, appelée reverse transcriptase en anglais, ou transcriptase inverse en français, leur génome va être rétro transcrit en un acide désoxyribonucléique (ADN) simple brin puis double brin qui s'intègre dans l'ADN de la cellule hôte sous l'appellation d'ADN pro viral.

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des rétrovirus. Et selon la pathogénie des rétrovirus, on distingue trois sous-familles :

- les *Spumavirus* sont les moins bien caractérisés. Ils ont été isolés de cellules en culture d'un grand nombre d'espèces de mammifères. Ils ne sont associés à aucune maladie connue ;

- les *Oncovirus* sont les rétrovirus les plus anciennement connus. Ils sont actuellement subdivisés en cinq groupes en fonction des espèces atteintes et de l'existence ou non d'oncogènes. Les Human T-cell Leukemia Virus, HTLV-1 et HTLV-2, identifiés chez l'homme à la fin des années 1970 appartiennent à cette sous-famille ;
- les *Lentivirus* sont des virus qui provoquent des maladies à évolution lente et qui sont cytopathogènes en culture. Les HIV (Human Immunodeficiency Virus), ou VIH en français, agents responsables du SIDA, font partie de cette sous-famille ; deux types de virus ont été identifiés à ce jour : le VIH-1, répandu sur l'ensemble des continents, et le VIH-2, présent surtout en Afrique de l'Ouest.

2.2.2. Propriétés structurales du VIH [25]

En microscopie électronique, le VIH-1 et le VIH-2 présentent les caractéristiques morphologiques des lentivirus avec un core excentré tronculaire et une enveloppe avec des spicules. Ce core central est formé de deux molécules d'ARN et de trois protéines. Les protéines (et glycoprotéines) du VIH-1 sont désignées souvent par leur poids moléculaire : la protéine de la capsid (CA ou p25), la protéine de la matrice la plus interne associée à l'ARN (MA ou p18), la nucléocapsid (NC ou p7-p9). Par ailleurs le core viral contient des molécules de RT (p51-p66), d'intégrase (INT ou p32) et de protéase (PROT ou p12). Autour de la nucléocapsid se trouve l'enveloppe virale, formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire, et de deux glycoprotéines (gp) virales. La glycoprotéine transmembranaire, appelée glycoprotéine de fusion, d'un poids moléculaire de 41000kDa (gp41) traverse la double couche lipidique. Elle est attachée par des liaisons faibles, non covalentes, à la glycoprotéine d'enveloppe externe appelée glycoprotéine de surface, d'un poids moléculaire de 120 000kDa (gp120), qui fait saillie à la surface du virus sous forme de spicules.

Notons aussi que le VIH est très fragile en dehors de l'organisme humain. Il est détruit après exposition à la chaleur (60 °C) et au contact de désinfectants tels que le formol, l'eau oxygénée, l'alcool, l'acétone, le phénol et l'eau de javel.

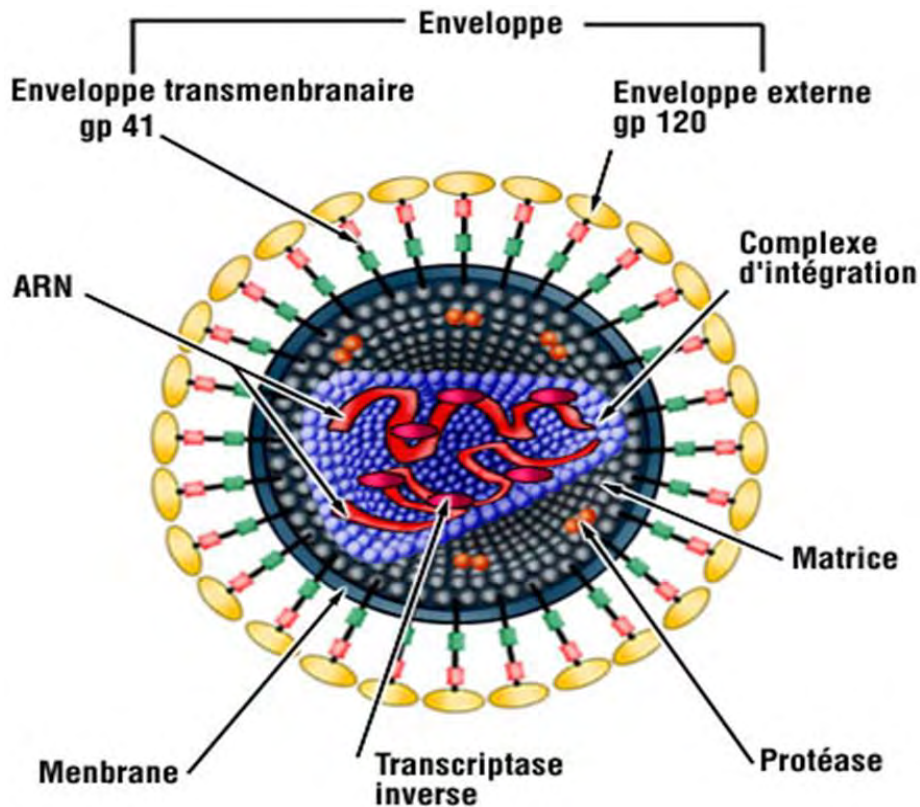


Figure 2 : Structure du VIH

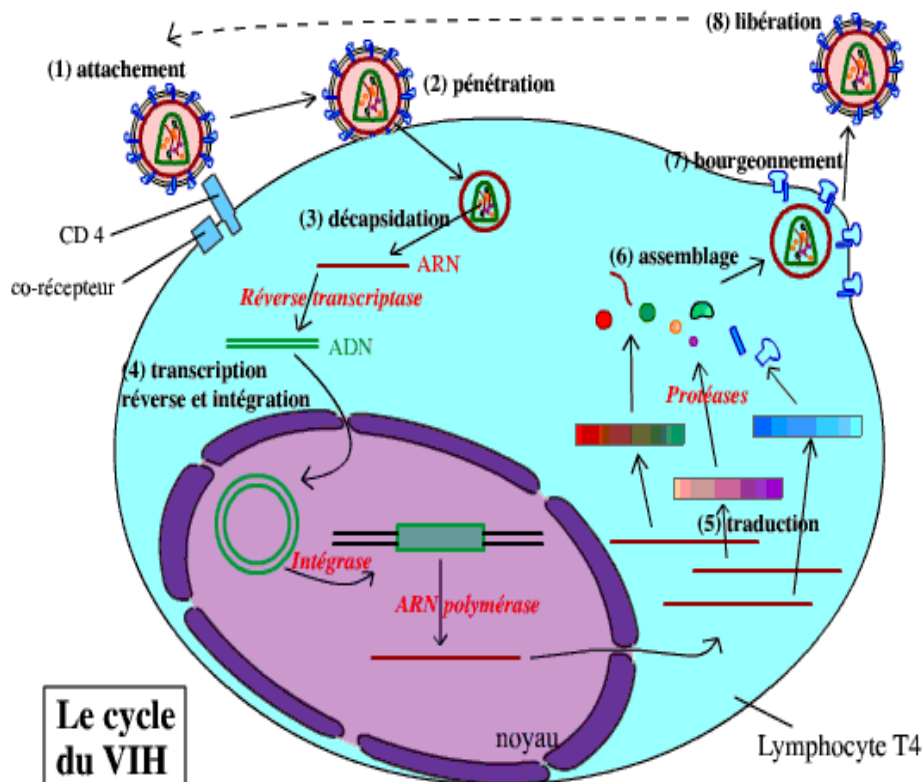
2.3. Interaction VIH-Cellules, et leurs conséquences sur la physiopathologie de la maladie [26,27]

les cellules cibles de l'infection à VIH sont principalement les cellules exprimant à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs, en particulier CXCR4 et CCR5 ; il s'agit de la sous population lymphocytaire CD4+, mais aussi des monocytes/macrophages, des cellules dendritiques dont les cellules de Langerhans (cellules dendritiques différenciées de la peau et des muqueuses), ainsi que des cellules de la microglie cérébrale (macrophages différenciés). Le VIH est localisé dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, etc.) et liquides biologiques (sang,

liquide broncho-alvéolaire, sperme, sécrétions génitales, liquide céphalorachidien...) dans lesquels on retrouve les cellules cibles du VIH.

Le processus de réplication virale se déroule en plusieurs étapes [28] qui sont :

- La pénétration du virus dans la cellule ;
- la transcription inverse de l'ARN viral en ADN double brin pro viral grâce à la reverse transcriptase ;
- la pénétration de l'ADN pro viral dans le noyau ;
- l'intégration de l'ADN pro viral au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase ;
- la synthèse des protéines virales sous l'action de la protéase ;
- l'assemblage des protéines virales grâce à des protéases et encapsulation de l'ARN conduisant à la formation des nouvelles particules virales ;
- la libération des particules virales formées.



L'infection chronique par le VIH est responsable d'une déplétion progressive en lymphocytes TCD4+. Et la pente de la déplétion lymphocytaire constitue le principal marqueur pronostique de la maladie. D'autres anomalies immunologiques sont également observées au cours de l'infection par le VIH : anomalies des lymphocytes CD8+, des cellules « Natural killer » (cellules NK) et des cellules présentatrices d'antigènes.

3. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A VIH/SIDA [30,31]

L'histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH en dehors de toute thérapeutique ARV. L'infection par le VIH est chronique sans période de latence virologique. Les lymphocytes TCD4+ sont la cible principale du VIH ; et leur destruction va favoriser la survenue des infections opportunistes. Ainsi l'évolution de l'infection à VIH se fait en plusieurs phases :

➤ Phase de primo-infection

Elle fait suite au premier contact avec le virus et dure 02 à 06 semaines. La réplication virale est intense. Chaque jour, 1 à 10 milliards de nouveaux virus sont produits et autant de lymphocytes TCD4+ sont détruits. Du fait de l'intensité de la réplication virale, l'infectiosité est maximale, avec un risque de transmission du VIH très élevé.

Au début :

- il existe une réduction du nombre de lymphocytes TCD4+, car les lymphocytes détruits ne sont pas encore remplacés par de nouveaux produits par les organes lymphoïdes ;
- les anticorps anti-VIH dans le sang ne sont pas encore détectables: c'est la « fenêtre sérologique », pendant laquelle les personnes infectées par le VIH peuvent transmettre le virus tout en ayant une sérologie négative.

Après les 3 premières semaines, des anticorps anti-VIH apparaissent et la sérologie VIH devient positive.

➤ **Phase chronique de latence clinique, avec séropositivité**

Elle est de durée variable, de 02 ans jusqu'à plus de 15 ans. Grâce au système immunitaire, la réplication virale est plus faible que pendant la primo-infection, mais elle est continue (pas de latence virologique). L'infection est asymptomatique, sans manifestation clinique. La sérologie VIH est positive car les anticorps anti-VIH sont présents à ce stade en quantité suffisante pour être détectés.

➤ **Phase symptomatique, avec apparition d'infections opportunistes (IO)**

Elle dure de quelques mois à plusieurs années. La réplication virale est moins freinée par le système immunitaire et, par conséquent, ré-augmente. Le nombre de lymphocytes TCD4+ diminue de façon importante car leur production par les organes lymphoïdes ne compense plus la destruction liée à la réplication virale. Le déficit immunitaire s'accroît, ce qui entraîne l'apparition d'IO définissant le stade SIDA de l'infection à VIH.

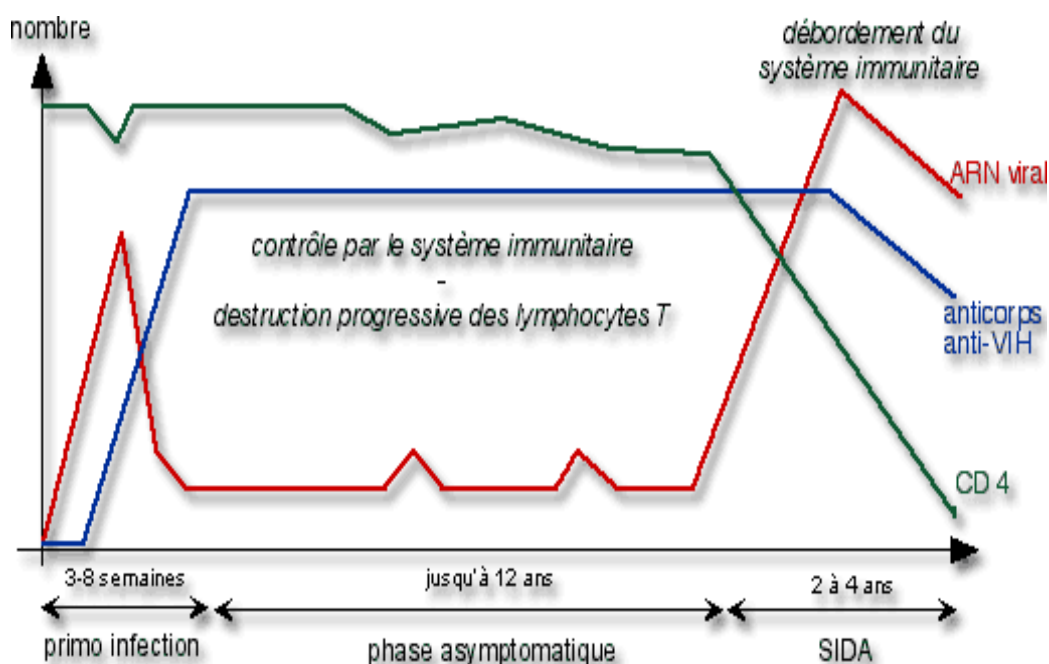


Figure 4: Evolution des différentes phases de l'infection à VIH [32]

En résumé : lors de la primo-infection, le virus se réplique intensément. Parallèlement, le nombre de lymphocytes T CD4+ diminue dans le sang. Puis la réponse immunitaire de l'organisme va permettre de réduire la charge virale, le taux de lymphocytes TCD4+ remonte sans toutefois revenir au niveau de départ : le patient est au stade de latence clinique mais sans latence virologique. Lorsque cet équilibre est rompu, la charge virale augmente avec une baisse importante du nombre des lymphocytes T CD4+ : le patient atteint alors le stade SIDA.

Et en corrélation avec ces différentes phases nous avons la classification par stade de l'OMS (voir annexes 1).

4. TRAITEMENT

4.1. Traitement curatif

➤ Buts

- rendre la charge virale indétectable (<50 copies/ml) ;
- restaurer l'immunité (lymphocytes T CD4+ >500/mm³) ;
- empêcher ou freiner la progression de l'infection ;
- minimiser le risque de sélection de souches résistantes ;
- améliorer la qualité et la durée de vie.

➤ Moyens

Les principaux antirétroviraux utilisés agissent au niveau de trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH : la transcriptase inverse, la protéase, l'intégrase.

✓ Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ils empêchent l'enzyme transcriptase inverse de jouer son rôle dans la réplication du VIH. Cette enzyme appartient exclusivement au virus et n'est pas retrouvée dans la cellule du corps humain sain. Il existe deux groupes qui n'agissent pas de la même manière.

✓ Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Il s'agit d'analogues des nucléosides naturels de l'organisme intervenant dans la biosynthèse de l'ADN et agissant après phosphorylation intracellulaire.

Tableau I : Dénomination, présentation, posologie et principaux effets secondaires des INTI [33]

Nom	Présentation	Posologie (pour adultes et adolescents)	Effets secondaires
Zidovudine (AZT) Rétrovir®	Gélule de 100 et 250 mg ; Comprimé de 300mg ; Sirop de 10mg/ml	300mg x2/jour	Anémie, neutropénie, leucopénie, myalgie, céphalées, nausées, acidose lactique, stéatose.
Didanosine (DDI) Videx®	Comprimés de 25, 50,100mg Gélule de 250 et 400mg	250mg/jour en PU si poids <60kg 400mg/jour en PU si poids >60kg	Pancréatite, neuropathie périphérique, altération de la fonction hépatique, hyper uricémie
Lamivudine (3TC) Epivir®	Comprimé de 150mg	1Cpx2/jour	Généralement bien tolérée, cas de pancréatite, cytolysse hépatique, neuropathies périphériques.
Abacavir (ABC) Ziagen®	Comprimé de 300mg Solution buvable : 20mg	300mg x2/jour	Troubles digestifs, céphalées, acidose lactique, hépatomégalie, stéatose.
Ténofovir (TDF) Viread®	Comprimé de 300mg	Fonction de la clearance de la créatinine (ml/mn) : - ≥50 :200mg/24h - 30-49 : 200mg/48h - 15-29 : 200mg/72h - <15 :200mg/96h	Troubles gastro-intestinaux, hypophosphatémie, tubulopathie proximale, néphrotoxicité. Ostéoporose
Emtricitabine (FTC) Emtriva®	Gélule de 200mg Solution buvable : 10mg/ml	Fonction de la clearance de la créatinine (ml/mn) : - ≥50 : 200mg/24h - 30-49 : 200mg/48h - 15-29 : 200mg/72h - <15 : 200mg/96h	Elévation des transaminases, hépatomégalie progressive, acidose lactique ou métabolique.
Combinaisons thérapeutiques des INTI disponibles pour adultes et adolescents			
Combivir® (AZT + 3TC)	Comprimé de 300mg d'AZT et 150mg de 3TC	1Cpx2/jour	Effets secondaires des deux molécules
Trizivir® (AZT + 3TC + ABC)	Comprimé de 300mg d'AZT +150mg de 3TC +300mg d'ABC	1Cpx2/jour	Effets secondaires des trois molécules
Kivexa® (ABC + 3TC)	Comprimé de 300mg de 3TC +600mg d'ABC	1Cpx/jour	Effets secondaires des deux molécules
Truvada® (TDF + FTC)	Comprimé de 200mg de FTC + 245mg de TDF	1Cp/jour	Effets secondaires des deux molécules

**✓ Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse
(INNTI)**

Ils n'ont pas besoin de phosphorylation pour être actifs. Ils se fixent sur le site catalytique de l'enzyme transcriptase inverse dont ils bloquent l'activité. Ils ne sont actifs que sur le VIH-1. Dans les thérapies, ils sont aussi actifs que les INTI.

Tableau II : Dénomination, présentation, posologie et principaux effets secondaires des INNTI

Nom	Présentation	Posologie (pour adultes et adolescents)	Effets secondaires
Névirapine (NVP) Viramine®	Comprimé de 200mg	1Cp/jour jusqu'au 14 ^e jour puis 1Cpx2/jour	Rash cutané essentiellement dans les 06 premières semaines (y compris syndrome de Steven Johnson fatal), hépatite
Efavirenz (EFV) Sustiva®	Gélule de 200mg	600mg/jour en PU	Vertige, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves, éruptions cutanées.
Etravirine (TMC 125) Intelence®	Comprimé de 100mg	2Cpx2/jour	Eruptions cutanées, diarrhée, nausées, anomalies biologiques (transaminases, cholestérol, amylase, lipase, glucose, neutrophiles, triglycérides).
Delavirdine Rescriptor®	Comprimé de 200mg	2Cpx3/jour	Eruptions cutanées.

✓ Inhibiteurs de protéase (IP)

Ils bloquent l'enzyme protéase de façon à empêcher l'assemblage correct des virus formés. Les virus créés sont par conséquent incapables d'infecter d'autres cellules.

Tableau III : Dénomination, présentation, posologie et effets secondaires des IP
[33]

Nom	Présentation	Posologie (pour adultes et adolescents)	Effets secondaires
Atazanavir (ATV) Reyataz®	Gélules de 150mg et 200mg	150mgx2/jour	Ictère, troubles digestifs
Indinavir (IDV) Crixivan®	Gélule de 400mg	800mgx3/jour	Lithiase urinaire, insuffisance rénale, anémie hémolytique aigue, sécheresse et réactions cutanées
Lopinavir + Ritonavir (LPV/r) Kalétra® ; Aluvia®	Kalétra® : Cp de 133,3mg de LPV et 33mg de RTV Aluvia® : Cp pédiculé de 200mg de LPV et 50mg de RTV	Kalétra® : 3Cpx2/jour Aluvia® : 4Cpx2/jour	Diarrhée, hyperlipidémie, pancréatite
Ritonavir (RTV) Norvir®	Gélule de 100mg	Fonction de l'IP associé	Nausées, vomissements, diarrhée, troubles dyspeptiques, neuropathie périphérique sensitive, intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie, élévation des triglycérides, cholestérol, amylase, acide urique et transaminases.
Saquinavir (SQV) Invirase®	Gélule de 200mg Comprimé de 500mg	1000mgx2/jour	Troubles digestifs, intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie, élévation des transaminases et des CPK.
Tripranavir (TPV) Aptivus®	Capsule de 250mg	500mgx2/jour	Hépto-toxicité, éruptions cutanées, prurit, diarrhée, vomissements, élévation des triglycérides.
Darunavir (DRV) Prézista®	Comprimé de 300mg	2Cpx2/jour	Diarrhée, nausées, éruptions cutanées, élévation des triglycérides, du cholestérol et de l'amylase.
Amprénavir (APV) Agenerase®	Comprimés de 150mg et 50mg Sirop à 150mg/ml	1200mgx2/jour ou bien (600mg d'APV +100mg de RTV) x2/jour	Rash cutané léger, modéré ou grave
Nelfinavir (NFV) Viracept®	Comprimé de 250mg	750mgx3/jour	Diarrhée, rash cutané, élévation des transaminases, neutropénie, intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie, élévation des triglycérides et du cholestérol.

✓ **Inhibiteurs de fusion et d'entrée**

Ils empêchent la liaison de la cellule avec le virus qui, pour se répliquer, nécessite une cellule hôte avec laquelle il fusionne et par conséquent bloquent la réplication. Ce sont :

- enfuvirtide (ENF ou T-20) ;
- maraviroc.

✓ **Inhibiteurs de l'intégrase**

Ils s'opposent à l'insertion de l'ADN viral dans le programme génétique de la cellule cible. Cette classe compte actuellement :

Raltégravir (MK0518). Elle se présente sous forme de comprimés de 400mg, à la dose de 400mgx2/jour.

Les effets indésirables sont peu connus.

Dolutégravir (GSK-572 et S/GSK134957): cp de 50 mg

la posologie est de 50mg x 2/j

Les effets secondaires sont de céphalées, d'insomnie chronique

➤ **Indications**

✓ **Bilan pré thérapeutique [34]**

Un bilan pré thérapeutique sera réalisé avant toute mise en route d'un traitement.

Ce bilan comporte :

- Taux de lymphocytes TCD4, TCD8, charge virale plasmatique VIH et Test génotypique ;
- NFS plaquettes ;
- Transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine, lipase (à défaut, amylase), CPK, LDH ;
- Glycémie à jeun ;
- Créatininémie, phosphorémie ;

- TP, TCA ;
- Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun
- Bandelette urinaire (protéinurie, glycosurie) ;
- Marqueurs de l'hépatite B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc ;
- Sérologie de l'hépatite C et de l'hépatite A ;
- Sérologie de syphilitique, toxoplasmique et CMV.

✓ Conduite du traitement

Selon les recommandations de 2013 de l'OMS, il convient de débiter un traitement antirétroviral (TARV) :

- Chez tout patient séropositif pour le VIH/SIDA présentant une maladie symptomatique (stade OMS 3 ou 4) quel que soit le taux de lymphocytes T CD4+ ou lorsque leur dosage n'est pas disponible ;
- Chez tout patient séropositif pour le VIH/SIDA ayant un taux de lymphocytes T CD4+ $\leq 500/\text{mm}^3$;
- Chez toute personne vivant avec le VIH/SIDA quel que soit le stade clinique de l'OMS ou le taux de lymphocytes T CD4+, dans les situations suivantes :
 - Personne vivant avec le VIH/SIDA et présentant une tuberculose active ;
 - Personne présentant une co-infection VIH/ VHB ;
 - Partenaire séropositif dans un couple sérodifférent ; un TARV doit lui être proposé afin de réduire la transmission du VIH/SIDA au partenaire non infecté ;
 - Femmes enceintes : une association de trois ARV doit être mise en route chez toute femme vivant avec le VIH enceinte ou allaitant au sein, et doit être poursuivie à vie, c'est l'option B+.

De plus, quelles que soient les circonstances amenant à démarrer un TARV, il est indispensable de prendre un délai suffisant avant le démarrage pour assurer

une parfaite compréhension par le patient des enjeux du traitement et des modalités de prise des médicaments.

Mais depuis 2015, la nouvelle recommandation de l’OMS est le « test and treat » : traiter tout patient testé positif.

➤ **Modalités thérapeutiques**

✓ **Traitement antirétroviral de première ligne**

En cas d’infection à VIH-1, l’OMS recommande depuis 2014, une trithérapie contenant 02 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse. Ainsi pour le VIH-1, l’option privilégiée pour mettre en route un TARV est TDF + 3TC (ou FTC) + EFV en associations d’ARV en doses fixes.

Si l’association TDF + 3TC (ou FTC) + EFV est contre-indiquée ou n’est pas disponible, il est recommandé d’utiliser l’une des options suivantes :

- AZT + 3TC +EFV ;
- AZT + 3TC + NVP ;
- TDF + 3TC (ou FTC) + NVP.

En cas d’infection à VIH-2 ou de co-infection VIH-1/VIH-2, le premier traitement recommandé est une trithérapie comportant deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase boosté (LPV/r le plus souvent).

SCHÉMAS DE TAR DE PREMIÈRE INTENTION PRIVILÉGIÉS ET AUTRES OPTIONS CONSEILLÉES		
TAR de première intention	Schémas de première intention privilégiés	Schémas de première intention alternatifs ^{1,2}
Adultes	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + DTG ^{3,4} TDF + 3TC (ou FTC) + EFV ₄₀₀ ^{3,4,5} TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Femmes enceintes/allaitant au sein	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + NVP
Adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + DTG ^{3,4} TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + EFV ₄₀₀ ^{3,4,5} TDF (ou ABC) + 3TC (ou FTC) + NVP
Enfants à partir de 3 ans et de moins de 10 ans	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)
Enfants de moins de 3 ans	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	ABC (ou AZT) + 3TC + NVP

Figure 5 : Protocoles de traitement antirétroviral de première ligne [35]

✓ **Traitement antirétroviral de deuxième ligne**

Pour le traitement antirétroviral de 2ème ligne, l’OMS recommande le protocole ci-après.

POPULATION	SCHÉMA DE 1 ^{ÈRE} INTENTION	SCHÉMA DE 2 ^{ÈME} INTENTION	SCHÉMA DE 3 ^{ÈME} INTENTION
Adultes et adolescents	2 INTI + EFV	2 INTI + ATV/r ou LPV/r	DRV/r ¹ + DTG (ou RAL) ± 1-2 INTI
		2 INTI + DRV/r	
	2 INTI + DTG	2 INTI + ATV/r ou LPV/r	DRV/r + 2 INTI ± INNTI
		2 INTI + DRV/r	
Femmes enceintes/allaitant au sein	2 INTI + EFV	2 INTI + ATV/r ou LPV/r	DRV/r + DTG (ou RAL) ± 1-2 INTI
		2 NRTI + DRV/r	
Enfants	2 INTI + LPV/r	Si âgés de moins de 3 ans: 2 INTI + RAL ²	DTG + 2 INTI DRV/r ³ + 2 INTI DRV/r + DTG ⁴ ± 1-2 INTI
		Si âgés de plus de 3 ans : 2 INTI + EFV or RAL	
	2 INTI + EFV	2 INTI + ATV/r ³ ou LPV/r	

Figure 6 : Protocole du traitement antirétroviral de deuxième ligne [35]

4.2. Suivi clinico-biologique [34]

Le suivi consiste à surveiller l'efficacité du traitement ARV, mais aussi la tolérance et les effets secondaires des antirétroviraux

➤ Surveillance et d'efficacité du traitement antirétroviral

- Taux de CD4 et charge virale à M1, puis M3, et tous les trois mois la 1^{ère} année ;
- Si la charge virale est devenue indétectable.

Tous les trois à quatre mois si les CD4 < 500/mm³

Tous les quatre à six mois, si les CD4 > 500/mm³

Le principal critère d'efficacité est une charge virale indétectable avec ou pas une augmentation du taux de CD4

➤ Tolérance biologique

- NFS, créatinine, bilan hépatique et bilan lipidique seront demandés systématiquement ;
- Des examens spécifiques seront ajoutés en fonction des molécules utilisées et de leurs effets secondaires possibles :
 - ddI : lipase ;
 - ténofovir : créatinine (tous les mois pendant 1 an puis tous les 3 mois), phosphorémie
 - INNTI: transaminases tous les 15 jours les 18 premières semaines de traitement
 - IP : glycémie
 - INTI : bicarbonates, calcul du trou anionique et lactacidémie si diminués ;
 - Atazanavir : bilirubine.

4.3. Traitement préventif

➤ Prévention de l'infection par le VIH [37, 38]

Les préservatifs pour homme et femme, la prophylaxie post-exposition (PEP) et la circoncision sont des méthodes de prévention actuellement reconnues et promues au niveau mondial. D'autres méthodes sont évaluées, comme les microbicides vaginaux ou rectaux et la prophylaxie pré-exposition (PréP) avec cependant quelques résultats médiocres.

L'éradication au niveau collectif est possible avec les moyens actuels, même si difficilement accessible, car supposant un arrêt de la transmission et l'absence de nouvelles contaminations. La prévention combinée est privilégiée, associant les méthodes de prévention comportementales, l'élargissement des indications traditionnelles du dépistage et le traitement antirétroviral dans un but de réduction de la transmission du VIH. Le préservatif reste le socle de la prévention du VIH, mais aussi des autres infections sexuellement transmissibles (IST) dans des groupes à forte prévalence. D'autres méthodes de réduction des risques, validées ou en cours d'évaluation, viennent compléter le dispositif : la prophylaxie post-exposition (PEP), la prophylaxie pré-exposition (PréP), la prévention de la transmission parent-enfant. Le traitement des cas est lui-même considéré comme stratégie de prévention en ce sens qu'il réduit la charge virale communautaire globale ou au sein des populations clefs : c'est le concept du traitement comme outil de prévention (TasP).

➤ Prévention des infections opportunistes [39, 40, 41]

L'efficacité des traitements antirétroviraux a permis une réduction d'environ 80% de la fréquence des infections opportunistes en empêchant la progression du déficit immunitaire. Chez les patients qui découvrent leur séropositivité à un stade avancé, la prophylaxie des infections opportunistes constituent un élément important pour l'amélioration de la survie, de la morbidité et de la qualité de vie, dans l'attente d'une restauration immunitaire efficace et durable.

Les principales infections nécessitant une prophylaxie primaire sont la pneumocystose et la toxoplasmose :

- la toxoplasmose : la prévention se fera chez les patients séropositifs ayant un taux de lymphocytes TCD4+ inférieur à 350/mm³, elle repose sur l'administration du cotrimoxazole à la posologie de 960mg par jour.
- la pneumocystose : le cotrimoxazole est recommandé en prophylaxie chez les patients séropositifs ayant un taux de lymphocytes TCD4+ inférieur à 200/mm³, à la posologie de 960mg par jour.
- La tuberculose : l'isoniazide pendant 6 mois

Les prophylaxies primaires et secondaires peuvent être interrompues après restauration immunitaire sous trithérapie antirétrovirale efficace avec une remontée du taux de lymphocytes TCD4+ au-delà de 350/mm³ pendant au moins six mois.

➤ **Prise en charge vaccinale [42]**

La vaccination est également conseillée dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients asymptomatiques doivent bénéficier de tous les vaccins selon le programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS. Cependant, les patients symptomatiques devront se priver de tous les vaccins vivants à savoir : BCG, Fièvre jaune, et le vaccin contre la poliomyélite par voie orale.

Le vaccin anti-pneumococcique est également recommandé.

5. MORBI-MORTALITE NON LIEE AU SIDA AU COURS DE L'INFECTION A VIH

L'efficacité à long terme du traitement antirétroviral a entraîné une réduction accrue des infections opportunistes et pathologies classantes SIDA, mais est associée à une prévalence élevée de la morbi-mortalité non liées au SIDA [5].

Un évènement non classant SIDA se définit comme un évènement non lié aux affections opportunistes survenant chez un patient vivant avec le VIH

5.1. Les facteurs déterminants

5.1.1. Facteurs démographiques [43,44]

➤ L'âge

Avec l'avènement des antirétroviraux, on a noté une diminution accrue de la morbi mortalité liés aux infections opportunistes d'où un allongement de l'espérance de vie. Cet allongement expose les PvVIH aux pathologies classiques liées au vieillissement.

➤ Le sexe

Le sexe féminin serait plus exposé aux complications non liées au VIH. En comparaison directe dans le Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), la médiane d'espérance de vie pour les causes non SIDA est 10 ans plus courts chez les femmes dans WHIS (55,9 ans) que les hommes dans MACS (66 ans).

5.1.2. Facteurs comportementaux

Les PvVIH sont connues pour avoir certains facteurs liés aux comportements et modes de vie pouvant expliquer leur taux plus élevé de mortalité par rapport à la population générale, indépendamment de leur statut sérologique.

Ces facteurs sont le tabac, l'alcool, l'utilisation de drogues injectables, co-infections avec virus de l'hépatite B et C, infections sexuellement transmissibles surtout l'infection à HPV [43].

Actuellement le tabagisme est reconnu comme facteur de risque supplémentaire de décès chez les personnes séropositives comme dans l'étude FRAM [5]. Et récemment dans une étude de la cohorte VIH danoise, Helleberg et al ont rapporté que les PvVIH perdent plus d'années de vie à fumer que le VIH lui-même [45].

Parmi les participants à l'ART-CC, les utilisateurs de drogues injectables avaient une espérance de vie qui était d'environ 13 ans plus courte à 20 ans, et 10 ans plus courte à 35 ans, que les non-utilisateurs de drogues injectables [46].

En Afrique subsaharienne, les prévalences des infections par le VHB ET LE VHC sont plus élevées chez les PvVih que dans la population générale. Au Sénégal, elles sont de l'ordre de 25% pour le VHB et 8% pour le VHC chez les PvVIH [47].

Les autres infections sexuellement transmissibles, en particulier l'infection au Human Papilloma Virus (HPV) sont fréquemment associés à l'infection à VIH. Dans une étude française réalisée en 2008, les lésions dysplasiques étaient plus fréquentes chez les femmes séropositives, plus étendues, plus sévères avec un plus grand de risque de récurrences que chez les femmes séronégatives [48].

5.1.3. L'activation immunitaire chronique [49-54]

L'infection à VIH est responsable d'une activation immunitaire persistante même en présence d'un traitement antirétrovirale efficace.

En effet d'après l'étude de Peter W. Hunt et al. les cellules TCD4 et TCD8 sont constamment activées même chez les patients sous HAART et les élites controllers.

Globalement toutes les cellules et facteurs de l'immunité sont actifs.

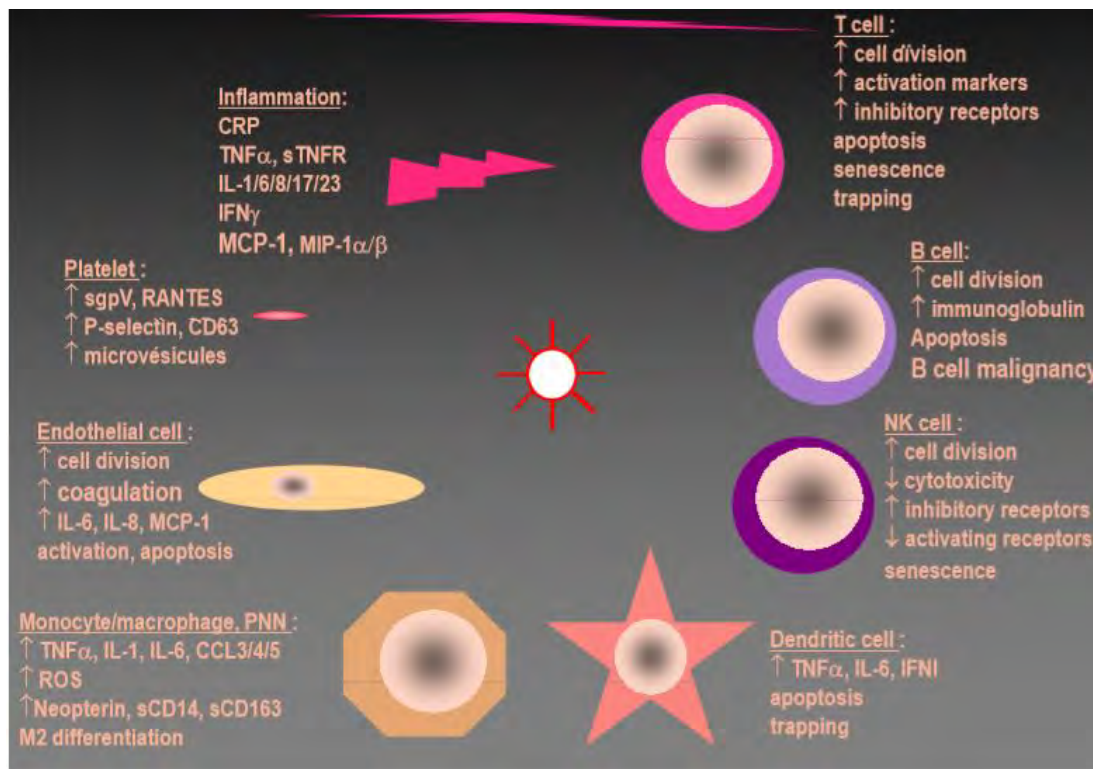


Figure 7 : Activation des cellules immunitaires au cours de l'infection à VIH [50]

De plus en plus l'activation immunitaire persistante apparait comme un facteur déterminant et indépendant de la morbi-mortalité non liée au VIH.

Les principales causes de cette inflammation chronique sont : la production virale résiduelle, la co-infection à CMV et la translocation microbienne.

➤ La production virale résiduelle

Malgré un traitement antirétroviral efficace, la charge virale reste indétectable mais pas nulle avec des réservoirs viraux au niveau des cellules infectées. Ces virus restant stimulent directement le système immunitaire inné via les récepteurs Toll-like récepteurs (TLR) 7 et 9 exprimés sur les cellules dendritiques

➤ Co infections récurrentes et chroniques, surtout l'infection à CMV

Les infections associées au VIH peuvent entretenir la réponse immunitaire.

Outre les autres infections, l'infection à CMV est un facteur clé de maintien de l'activation immunitaire surtout chez les patients en succès virologique. En effet l'infection à CMV est fortement liée à la morbi-mortalité non liée au VIH. D'après l'étude de Miriam Lichtner et al. en 2015, les patients infectés par le VIH avec une sérologie CMV positive étaient plus susceptibles de développer des pathologies et des cas de décès non liés non VIH.

Cette infection agirait sur le système immunitaire en augmentant la production de CCL4, (Mip-1 beta) le ligand de CCR5, dans les lymphocytes T CD4 spécifiques anti CMV. Il s'agit d'un type de protéines inflammatoires des macrophages qui sont des chimiotactiques cytokines ; elles activent les cellules immunitaires et stimulent la sécrétion d'autres cytokines pro inflammatoires.

➤ **Translocation microbienne**

Le système immunitaire des muqueuses est considérablement affecté au cours de l'infection par le VIH, en particulier au niveau de l'épithélium intestinal. Une des anomalies immunitaires les plus notables au cours de l'infection à VIH aiguë est la déplétion rapide et sévère des cellules TCD4 dans les tissus muqueux. Alors que la trithérapie antirétrovirale à long terme provoque habituellement la reconstitution des cellules T CD4 + dans la circulation systémique, mais l'épuisement est typiquement maintenue dans les tissus des muqueuses pendant le traitement. Souvent certains patients n'arrivent pas à normaliser leur taux de CD4 malgré une charge virale indétectable. Cette déplétion atteint préférentiellement les cellules Th17 qui sont des cellules TCD4 Helper sécrétant de l'interleukine 17. Les cellules TH17 jouent un rôle capital pour la défense de la muqueuse intestinale contre les bactéries et les mycoses. Ainsi des concentrations plasmatiques de produits microbiens restent relativement élevées malgré un traitement antirétroviral efficace.

Cette translocation microbienne contribue à l'activation immunitaire par l'expression de monocytes de cytokines inflammatoires et des facteurs de coagulation.

➤ **D'autres facteurs sont incriminés**

- Le taux de CD4 bas chez les patients en dissociation immuno-virologique ;
- Le vieillissement du système immunitaire ;
- Un rapport CD4/CD8 bas.

5.1.4. Les effets secondaires du traitement antirétroviral [33]

Comme tout traitement, les antirétroviraux ne sont pas dénués d'effets secondaires, qui contribuent dans la survenue d'évènements non SIDA. A long terme, ils peuvent entraîner :

- Lipodystrophies ;
- Dyslipidémies ;
- Insulino-résistance, diabète ;
- Toxicité hépatique et rénale ;
- Ostéoporose ;
- Neuropathie périphérique.

5.2. Les pathologies non classantes SIDA au cours de l'infection à VIH

Les complications à long terme chez les PvVIH en succès virologique sont d'ordre diverses.

5.2.1. Les maladies cardiovasculaires

À l'heure actuelle, en France, les maladies cardiovasculaires constituent la quatrième cause de décès des patients infectés par le VIH [55]. Le risque de maladies cardiovasculaires et en particulier d'infarctus est plus élevé que dans la

population générale [56, 57]. Trois raisons principales peuvent expliquer cette différence entre les patients infectés par le VIH et les non infectés :

- une fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH, en particulier le tabagisme [58, 59].
- l'exposition aux antirétroviraux [57] et, en particulier, la durée d'exposition aux IP [60,61].

Cet effet s'explique en partie par les effets métaboliques des antirétroviraux, la dyslipidémie, l'insulinorésistance et le diabète de type 2. Cependant, c'est surtout au début de l'exposition que le risque est augmenté par rapport à celui de patients non infectés par le VIH, ce qui suppose d'autres mécanismes. L'effet de l'exposition aux INNTI n'est pas mis en évidence dans D:A:D, mais la durée d'exposition à cette famille est encore faible dans le travail publié en 2007. Plus récemment, le même groupe a rapporté des résultats mettant en évidence une association entre le risque d'infarctus du myocarde et l'utilisation d'abacavir (RR = 1,90) ou de didanosine (RR = 1,49) [62] pour les patients sous ces molécules, jusqu'à 6 mois après leur arrêt. Ce lien n'est pas expliqué par les facteurs de risque classiques d'infarctus du myocarde. En l'absence de données complémentaires ou d'analyses évaluant le ténofovir, lui aussi souvent administré en relais, il est difficile de trancher sur le caractère causal de l'association abacavir et infarctus du myocarde. Une étude cas-témoin portant sur les facteurs de risque de l'infarctus du myocarde au sein de la FHDH est en cours et devrait apporter des informations complémentaires sur ce point.

Les effets propres de l'infection par le VIH, mis en lumière par les résultats inattendus de l'essai SMART [63].

Cet essai de traitement intermittent fondé sur les CD4 comparé à traitement continu chez 5 742 patients a été interrompu précocement en raison du nombre plus élevé de décès et d'infections opportunistes dans le bras « traitement intermittent » que dans le bras « traitement continu » (hazard ratio [HR] = 2,6),

Contrairement à ce qui était attendu, le taux d'événements cardiovasculaires a été plus élevé dans le « bras interruption » que dans le bras « maintien » (HR = 1,6), en liaison avec la réplication virale. L'analyse des marqueurs d'inflammation a également mis en évidence l'augmentation des taux d'IL-6 et de D-dimères chez les patients qui arrêtent le traitement et l'association de ces marqueurs avec le risque de maladie cardiovasculaire [64]. Dans l'essai d'interruption STACCATO, il existe une modification des marqueurs d'activation endothéliale (sVCAM, adiponectine, MCP-1, IL-10), associée à la valeur de la charge virale, lors de l'interruption du traitement antirétroviral [65]. Parallèlement, l'athérosclérose carotidienne infraclinique mesurée par l'épaisseur intima-média (IMT) est plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets non infectés et plusieurs études mettent en évidence le rôle possible d'un taux de CD4 bas [66, 67]. Dans l'une d'entre elles, la réponse CD8 spécifique anti-CMV expliquait la différence d'IMT entre les patients infectés par le VIH et les patients contrôles [68].

Risque cardio-vasculaire

Les facteurs de risque classiques sont retrouvés chez les patients infectés par le VIH avec la même fréquence que dans la population générale, avec toutefois un tabagisme actif plus important chez les personnes infectées par le VIH (Voir ANNEXE 2). Les paramètres spécifiques aux patients infectés par le VIH comprennent le VIH lui-même, un traitement par IP depuis plus de 2 ans, l'obésité abdominale, une dyslipidémie.

(HDL-hypocholestérolémie, hypertriglycémie et augmentation des LDL petites et denses), l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires et des protéines d'adhésion (TNF- α , IL-1, IL-6, VCAM, ICAM, D-dimères...).

Tout patient infecté par le VIH est considéré comme à risque cardiovasculaire au moins intermédiaire.

5.2.2. Les lipodystrophies [69,70, 71]

La prévalence de la lipodystrophie a notablement diminué au cours de ces dernières années. Chez les patients de la cohorte Suisse, ayant débuté un traitement antirétroviral entre 2003 et 2006, celle-ci est significativement plus faible comparé à ceux traités dans la période 2000-2002 [1]. Cette situation correspond à l'abandon de molécules les plus délétères sur le tissu adipeux, comme la stavudine et la zidovudine, et à une prescription plus large d'abacavir et de ténofovir.

Parmi les nombreux facteurs favorisant l'apparition d'une lipodystrophie, le traitement antirétroviral (INTI et IP) joue un rôle primordial. Les INTI, en particulier les dérivés thymidiniques (stavudine, zidovudine), ont une action directe sur la mitochondrie en inhibant la polymérase γ . Ils diminuent l'ADN mitochondrial et l'expression des protéines de la chaîne respiratoire et augmentent la production de dérivés réactifs de l'oxygène [70]. La stavudine et la zidovudine induisent une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes. Elles agissent sur la différenciation adipocytaire et sont impliquées dans l'activation de production de cytokines pro-inflammatoires. Certains IP sont également associés à une altération de la différenciation adipocytaire, un stress oxydant et la production de cytokines pro-inflammatoires [70, 71].

5.2.3. Les dyslipidémies

Les anomalies lipidiques sont fréquentes sous traitement antirétroviral, qu'il s'agisse d'une hypertriglycémie (TG > 2 g/l, soit > 2,3 mmol/l) ou d'une hypercholestérolémie, liée à une élévation du LDL-cholestérol (> 1,6 g/l, soit 4,1 mmol/l) associée ou non à une diminution du HDL-cholestérol (< 0,35 g/l, soit 0,9 mmol/l).

Elles varient selon la nature du traitement, l'âge, l'état nutritionnel, le terrain génétique, l'état d'immunodépression et d'inflammation chronique.

La responsabilité individuelle de chaque antirétroviral est difficile à évaluer en raison de leur prescription associée. Cependant, il a été montré que certains IP, dont le ritonavir, ont un effet direct hépatique sur la production de VLDL. Tous les IP n'ont pas la même « toxicité » lipidique ; l'atazanavir et le saquinavir entraînent le moins de troubles.

Cependant, le recul est encore limité et l'utilisation du ritonavir à faibles doses suffit à modifier les paramètres lipidiques. Des anomalies lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et les INNTI (efavirenz). Les premiers résultats de tolérance des nouvelles classes thérapeutiques – inhibiteur d'intégrase ou inhibiteurs de CCR5 – suggèrent que ces molécules n'ont que peu ou pas d'effets métaboliques et hyperlipémiants à court terme.

5.2.4. Les anomalies du métabolisme glucidique [72]

Les données très récentes de la cohorte ANRS APROCO-COPILOTE, évaluant des patients mis sous IP en 1997-1998, montrent une augmentation de la prévalence des anomalies de la tolérance au glucose, 12 ou 20 mois après la mise sous IP, avec une prévalence de diabète de 3,8 p. 100 et une résistance à l'insuline chez 40 p. 100 des patients. Après 8 ans, la glycémie à jeun est normale chez seulement 62 p. 100 des hommes et 76 p. 100 des femmes, et 9 p. 100 des patients présentent un diabète. L'analyse des données en fonction de l'index de masse corporelle (IMC) montre, chez les patients présentant un IMC inférieur à 25 kg/m² (75-80 p. 100 des hommes et des femmes), une prévalence du diabète à 1,8 p. 100 à M12/M20 et 6,4 p. 100 après 8 ans de traitement, ce qui est très supérieur à la population non infectée par le VIH de même âge et de même IMC.

Une surveillance renforcée de la glycémie s'avère donc nécessaire chez les patients traités par les antiviraux, même chez ceux ayant un IMC normal. La toxicité des INTI, en particulier des analogues de la thymidine, et des IP sur l'adipocyte est un déterminant majeur d'insulinorésistance, au premier plan de la

physiopathologie des diabètes sous traitement antirétroviral. Outre cette toxicité sur l'adipocyte, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques, la présence d'une lipodystrophie ou d'un syndrome métabolique et le vieillissement des patients majorent le risque de diabète de type 2.

5.2.5. Le syndrome métabolique [72]

Le syndrome métabolique désigne une association d'anomalies morphologiques (obésité abdominale), cliniques (augmentation de la pression artérielle) et biologiques (triglycérides augmentés, HDL-cholestérol abaissé) rattachées à la présence d'une insulino-résistance, d'un état pro-inflammatoire et pro thrombotique. Plusieurs définitions ont été proposées. Le diagnostic de syndrome métabolique repose sur les critères figurant (Annexe). La lipodystrophie clinique peut remplacer la simple valeur du tour de taille. Dans la cohorte APROCO-COPILOTE, la prévalence du syndrome métabolique est de l'ordre de 20 p. 100 à M12/M20 et reste constante pendant le suivi à 8 ans chez les hommes alors que, chez les femmes, elle augmente de 20 à 27 p. 100 au cours de l'évolution.

5.2.6. Les complications hépatiques [73-78]

Les anomalies du bilan hépatique chez les patients traités sont fréquentes. L'incidence des anomalies sévères du bilan hépatique (grade 3-4) varie de 2 à 18 p. 100 selon les études [45-47]. Il s'agit le plus souvent d'une élévation des enzymes hépatiques associées ou non à un syndrome choléstatique. Les facteurs prédisposant les plus souvent retrouvés sont l'existence d'une co-infection VIH-VHC ou VIH-VHB, une consommation excessive d'alcool, le sexe féminin, l'âge ainsi que la première exposition à un traitement antirétroviral et l'augmentation des CD4 dans les premières semaines de traitement antirétroviral. Les anomalies peuvent être précoces ou tardives.

➤ Anomalies précoces

Elles peuvent apparaître dans les premiers jours de traitement antirétroviral. Parmi les différentes classes, les INNTI et les IP essentiellement métabolisés par le foie sont les antirétroviraux les plus susceptibles d'induire des anomalies hépatiques. Parmi les INTI, l'abacavir, également métabolisé au niveau hépatique, peut parfois être hépatotoxique.

➤ Anomalies tardives

Il s'agit essentiellement de la toxicité mitochondriale, la stéatose hépatique, l'hyperplasie nodulaire régénérative.

Les co-infections avec les virus hépatiques et la consommation d'alcool exposent à la cirrhose et au cancer primitif du foie

5.2.7. Les complications osseuses

➤ Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue et pouvant conduire à des fractures. La prévalence de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH varie, selon les études, de 3 à 22 p. 100, celle de l'ostéopénie était de 23 à 65 p. 100 [79-80]. Dans l'étude ANRS 120, la prévalence de l'ostéopénie est de 44 p. 100 chez les hommes, 25 p. 100 chez les femmes, celle de l'ostéoporose de 11,2 et 1,8 p. 100 respectivement. Chez la femme ménopausée, le risque d'ostéoporose paraît nettement majoré (42 versus 23 p. 100 chez les femmes non infectées par le VIH) [81]. Dans une méta-analyse publiée en 2006, la prévalence de l'ostéopénie était plus élevée chez les patients infectés que chez les sujets sains. En outre, l'ostéopénie chez les personnes infectées par le VIH était plus élevée en cas de traitement antirétroviral, en particulier avec les IP, qu'en l'absence de traitement

[82]. Ces résultats ont été récemment remis en cause, les différences observées s'expliquant essentiellement par des différences d'index de corpulence entre les patients infectés ou non [83]. Ainsi, actuellement rien ne permet d'affirmer avec certitude une plus grande prévalence chez les patients infectés par le VIH. Les études longitudinales, encore peu nombreuses, permettront d'établir s'il existe une accélération de la perte osseuse avec le temps, spécifique de l'infection par le VIH. Bien que la prévalence des fractures soit faible, l'évolution vers une maladie chronique et prolongée, et le vieillissement qui en résulte incitent à considérer ce problème afin d'instituer une prévention.

➤ **Ostéonécrose aseptique [84,85]**

L'incidence de l'ostéonécrose aseptique (ONA) est augmentée chez les patients infectés par le VIH. L'incidence annuelle dans la population générale est estimée à 0,003-0,006 cas pour 100 personnes-années tandis qu'elle varie de 0,03 à 0,37 cas pour 100 personnes années chez les sujets infectés par le VIH.

Divers facteurs de risque sont incriminés :

- l'association avec les IP/r, qui induisent des modifications lipidiques, n'est pas retrouvée dans toutes les séries, ni chez tous les patients. La prise de corticoïdes, l'alcoolisme et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants mais non spécifiques du VIH ;
- les anticorps anticardiolipines, fréquents chez les patients infectés par le VIH, ont aussi été incriminés car ils favorisent les lésions de l'endothélium vasculaire, l'agrégation plaquettaire et la thrombose vasculaire. Le déficit acquis en protéine S est peut-être un facteur associé. Trois facteurs ont été significativement associés à l'ONA dans la base de données française : les antécédents de Sida, le nadir bas de lymphocytes CD4 et la durée d'exposition aux traitements antirétroviraux combinés.

5.2.8. Les complications rénales

Si les atteintes rénales spécifiques de l'infection par le VIH tendent à diminuer en fréquence depuis l'utilisation des multithérapies, l'augmentation de la survie des patients et donc le vieillissement de la population et ses conséquences sont des facteurs de risque d'atteinte rénale. Les complications rénales actuellement observées peuvent relever du virus lui-même (HIVAN, pour HIV associated nephropathy), des médicaments utilisés dans le traitement des infections opportunistes ou des tumeurs, des comorbidités virales fréquentes au cours du VIH, telles que l'infection par le VHC, le VHB, des comorbidités vasculaires ou le diabète.

➤ Définition et prévalence

L'atteinte rénale chez le sujet infecté par le VIH peut prendre toutes les formes connues. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est rapportée chez 6 p. 100 des patients hospitalisés aux États-Unis contre 2,7 p. 100 chez les patients non infectés en 2003 (risque relatif : 2,96) [86]. La prévalence de cet événement a augmenté depuis 1995 et reste d'un pronostic préoccupant. En effet, chez le patient infecté, la mortalité intra hospitalière est de 26,6 p. 100 contre 4,5 p. 100 chez le patient non infecté.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une préoccupation plus récente chez le sujet infecté par le VIH, liée à la transformation du pronostic vital et au vieillissement de la population. Les principaux facteurs de risque d'atteinte rénale sont l'âge, l'origine ethnique (sujet noir), les co-infections virales, ainsi que des critères liés au contrôle de l'infection (taux des CD4 < 200/mm³ et charge virale détectable) [87]. Quelques études transversales retrouvent une prévalence d'altération de la fonction rénale (définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire [DFG] au-dessous de 60 ml/min/1,73 m²) chez 4,7 à 5,6 p. 100 des patients. Une seule étude dans la cohorte Baltimore documente l'incidence de l'IRC avec un taux à 11,2 cas pour 1 000 patients-années [88].

L'estimation du débit de filtration glomérulaire par les formules de Cockcroft et Gault ou de MDRD est indispensable. Ces formules intègrent le poids, comme estimation de la masse musculaire, ainsi que l'âge. Elles peuvent donc être influencées chez le patient infecté par la présence d'anomalies des compartiments corporels. Elles n'ont pas été validées dans l'infection par le VIH, mais représentent le meilleur moyen à ce jour d'estimer le DFG. La recherche d'une protéinurie à la bandelette est également indispensable. Si celle-ci est positive, le résultat doit être confirmé et quantifié par la protéinurie ou l'albuminurie sur échantillon rapportée à la créatininurie. L'analyse sur les urines de 24 heures a peu d'intérêt en pratique car elle est peu contributive, avec un recueil contraignant pour les patients et souvent faux.

➤ **Atteintes rénales liées aux traitements antirétroviraux**

Les antirétroviraux sont peu fréquemment responsables d'anomalies rénales (Tableau 7-XII). L'IRC préexistante est toujours un facteur de risque majeur de toxicité des médicaments. Parmi les antirétroviraux les plus utilisés actuellement, le ténofovir mérite une attention particulière. Si, dans les essais cliniques, la tolérance rénale est globalement bonne [89], les résultats de la cohorte suisse, montre que l'utilisation du ténofovir est associée à une réduction, certes faible, mais significative du DFG au cours du temps (réduction de 10 ml/min selon l'équation de Cockcroft). Les facteurs de risque associés à cette diminution de la fonction rénale en modèle multivarié sont, outre le ténofovir, un diabète associé, une fonction rénale initiale perturbée et l'utilisation d'un IP/r [90]. De plus, des cas rapportés font état de syndromes de Fanconi apparus sous ténofovir après plusieurs mois de traitement. Ces atteintes rénales ne sont pas influencées par le niveau de CD4 et la valeur de la charge virale plasmatique, mais sont favorisées par l'association à d'autres molécules antirétrovirales comme la didanosine. Elles évoluent généralement favorablement après l'arrêt du ténofovir [91]. Une prudence particulière sera de mise chez les patients ayant

des facteurs de risque de maladies rénales (diabète, cardiovasculaire, HTA...). La dégradation de la fonction rénale peut également survenir lors de l'utilisation concomitante de traitements potentiellement néphrotoxiques (antibiotiques ou antiviraux, anti-inflammatoires, produits de contraste iodés...)

➤ **HIVAN (HIV associated nephropathy)**

Il s'agit d'un syndrome néphrotique d'installation brutale, avec insuffisance rénale rapidement progressive évoluant vers l'insuffisance rénale terminale en quelques mois. Elle survient essentiellement chez les sujets à peau noire et constitue la troisième cause d'insuffisance rénale chronique. Le traitement repose sur l'initiation rapide du traitement antirétroviral qui doit être débuté quel que soit le niveau des CD4 et de la charge virale. Si celui-ci ne suffit pas à réduire la protéinurie, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pourra être associé, de même qu'une courte corticothérapie.

➤ **Risque rénal et risque cardiovasculaire**

L'IRC est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans la population générale (augmentant jusqu'à 20 à 50 fois le risque par rapport à un sujet ayant une fonction rénale normale). L'IRC chez le patient infecté par le VIH aggrave le risque cardiovasculaire et doit être absolument prise en charge et traitée.

➤ **Patient en insuffisance rénale chronique et greffe rénale**

Des études récentes montrent une fréquence élevée d'erreurs de prescription des antirétroviraux chez les patients infectés et insuffisants rénaux. La présence d'une IRC conduit souvent à diminuer la posologie de certains médicaments (pas toujours à bon escient) et à éviter certains traitements par peur d'une intolérance rénale. La population des patients porteurs d'une IRC semble sous-traitée, ou mal traitée pour le VIH avec, chez le patient dialysé, une augmentation de la mortalité. L'amélioration de la prise en charge des patients

infectés par le VIH et l'expérience acquise dans la transplantation hépatique ont permis d'ouvrir des perspectives de transplantation rénale chez les patients dialysés. Celle-ci peut être envisagée et encouragée chez des patients suivis régulièrement, ayant une infection virale contrôlée et un niveau de CD4 supérieur à 200/mm³. Elle requiert une prise en charge multidisciplinaire.

5.2.9. Cancers non classant SIDA [92-95]

Diverses études épidémiologiques liées au registre ont mis en évidence un risque accru de malignités chez les patients atteints du VIH à l'ère de la HAART par rapport à la population générale [5, 7]. On a d'abord pensé que les facteurs causaux étaient une proportion plus élevée de facteurs de risque dans les populations de VIH, comme le tabagisme ou l'usage de drogues par voie intraveineuse. Cependant, plus de données indiquent maintenant le rôle de l'immunosuppression prolongée, indépendamment des autres facteurs de risque. Une méta-analyse comparant l'incidence du cancer chez les patients transplantés et les patients infectés par le VIH a démontré qu'en termes de facteurs de risque de cancer, ces deux populations distinctes ont augmenté l'incidence de divers néoplasmes tels que le lymphome de Hodgkin, le cancer anal, le cancer du poumon et le cancer du foie [8]. Des données récentes ont confirmé l'impact de l'immunosuppression à long terme, évaluée par le nadir et le nombre actuel de cellules CD4 sur l'apparition de cancers non classant SIDA [9].

5.2.10. Autres complications

D'autres complications sont aussi rencontrées

- Neurologiques : troubles neurocognitifs et neuropsychiques, neuropathies périphériques
- Toxicité mitochondriale des antirétroviraux avec l'acidose lactique, surtout avec les INTI
- Hypertension artérielle pulmonaire

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAIL PERSONNEL

1. CADRE D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée au Centre de Traitement Ambulatoire (CTA), structure affiliée au service des maladies infectieuses et tropicales « Ibrahima Diop Mar» du CHNU de Fann à Dakar. Le CTA est un centre de référence national en matière de suivi en ambulatoire des patients vivants avec le VIH (PVVIH).

Le service des maladies infectieuses Ibrahima Diop Mar du CHNU de Fann de Dakar est un centre de référence national en matière de pathologies infectieuses et tropicales. Outre le CTA, ce service renferme aussi une clinique des maladies infectieuses (CMI) où sont hospitalisés les patients qui présentent diverses pathologies dont l'infection par le VIH et le Centre de Recherche et de Formation (CRCF) où se déroulent les essais cliniques et les sessions de formation du personnel de santé. Ce service a une quadruple vocation de soins, de formation, de recherche et de soutien psychosocial et nutritionnel.

1.1. Présentation du centre de traitement ambulatoire (CTA)

Le CTA a été mis en place en 1998 grâce à une coopération avec la croix rouge française et l'OPALS (Organisation Panafricaine de Lutte contre le SIDA). Il est chargé du suivi en ambulatoire des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et est situé dans l'enceinte du CHNU de Fann à proximité du service des maladies infectieuses.

- Plateau technique : En dehors du génotypage, le plateau technique du CTA permet de réaliser tous les examens d'inclusion et de suivi des patients sous traitement (hémogramme, bilan rénal, bilan hépatique, glycémie, bilan lipidique, taux de LT CD4⁺, charge virale..).
- La prise en charge y est conforme aux recommandations nationales.

1.2. Description des lieux

Le centre comprend **trois bâtiments** :

– **Le premier bâtiment présente :**

- au rez-de-chaussée :
 - une salle de consultation ;
 - une salle de pharmacie des médicaments contre les infections opportunistes ;
 - une salle d'attente ;
 - des toilettes.
- à l'étage : service administratif.
 - un secrétariat ;
 - deux bureaux de médecins ;
 - une salle polyvalente.

– **Le deuxième bâtiment :**

- deux salles de consultation ;
- une salle de soins et prélèvements ;
- un laboratoire ;
- un bureau social ;
- une salle d'attente ;
- deux toilettes ;
- une cuisine ;
- une salle polyvalente.

– **Le troisième bâtiment présente:**

- une salle de pharmacie des ARV ;
- un bureau social ;
- un bureau de consultation ;
- une salle pour la ligne verte.

1.3. Le personnel

Le personnel médical est composé de :

- un médecin coordinateur ;
- trois médecins spécialistes des Maladies infectieuses ;
- deux techniciennes de laboratoires ;
- trois infirmiers d'état ;
- un agent d'hygiène ;
- une assistante médicale ;
- une gestionnaire ;
- deux assistants sociaux ;
- un diététicien ;
- trois gardiens ;
- trois agents d'entretien ;
- un chauffeur.

2. METHODOLOGIE

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive, et analytique à partir des dossiers de patients VIH-1 positifs sous traitement antirétroviral suivis en ambulatoire au CTA du CHNU de Fann à Dakar.

2.2. Période d'étude

Elle a été menée sur une durée de 6 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2014.

2.3. Population d'étude

La population d'étude est constituée par les patients sous trithérapie antirétrovirale et ayant bénéficié de la mesure de la charge virale plasmatique.

➤ Critères de sélection des unités statistiques.

✓ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les patients :

- âgés de 18ans à 65ans ;
- ayant un taux de $CD4^+ > 200$ cellules/mm³
- ayant une charge virale indétectable ;
- ayant au moins douze mois de suivi au centre de traitement ambulatoire.

✓ Critère de non inclusion

N'ont pas été inclus :

- les patients chez qui l'issue n'a pas été documentée dans le dossier ;
- les patients perdus de vue ;
- les patients ayant bénéficié d'un traitement de première ligne non standard dont l'association de trois analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.

2.4. Variables

Les variables recueillies sont qualitatives et quantitatives.

➤ Sociodémographiques

- Age ;
- Sexe ;
- Profession ;
- Situation matrimoniale ;
- Origine géographique.

➤ **Epidémiologiques**

- Diabète ;
- Consommation d'alcool ;
- Tabac ;
- Indice de masse corporelle ;
- L'AgHbs.

➤ **Les schémas de traitement antirétroviral**

➤ **Données paracliniques**

- Taux de LT CD4, rapport T4/T8 ;
- Créatininémie ;
- Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides ;
- Glycémie à jeun.

➤ **Evènements non classant SIDA**

2.5. Recueil et analyses des données

Les données ont été recueillies à partir logiciel ESOPE.

L'analyse bivariée et multivariée par le modèle de régression logistique était utilisée pour comparer les différents variables. Une valeur $P < 0,05$ est considérée comme seuil de significativité. Les résultats ont été présentés sous forme des tableaux.

Les données sont extraites d'une base d'Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes ESTHER (ESOPE). ESTHER étant Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique En Réseaux.

Les données ont ensuite été transférées sur le logiciel Stata pour analyse.

Nous avons ensuite évalué les facteurs associée à la survenue d'évènements non classant SIDA par le modèle de Cox en bi variée et multivariée. Les variables associées à la survenue d'évènements non classant SIDA avec une valeur de $P < 0,20$ dans l'analyse bi variée ont été introduites dans un modèle multivariée. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par la méthode des résidus de Schönfeld. Les variables associées à la survenue d'évènements non classant dans l'analyse bi variée pour lesquelles cette hypothèse n'a pas été satisfaite ont été stratifiées dans le modèle finale. La pertinence de la stratification a été évaluée par la détermination des critères d'Akaike. Toute variable associée à la survenue d'évènements non classant avec une valeur de $p < 0,05$ ont été retenues dans le modèle final.

2.6. Aspects éthiques

L'identité et l'adresse des patients resteront confidentiels et ne feront l'objet d'aucune publication.

3. RESULTATS

Durant notre période d'étude, nous avons dépouillés 4262 dossiers. Après inclusion, nous avons colligé 758 dossiers.

3.1. Etude descriptive

3.1.1. Répartition de la population d'étude selon les aspects sociodémographiques

3.1.1.1. Répartition de la population d'étude selon l'âge

L'âge médian de notre population d'étude était de 44ans avec des extrémités de 20 et 65 ans

Environ 25 % de la population avaient plus de 51 ans

3.1.1.2. Répartition de la population d'étude selon le sexe

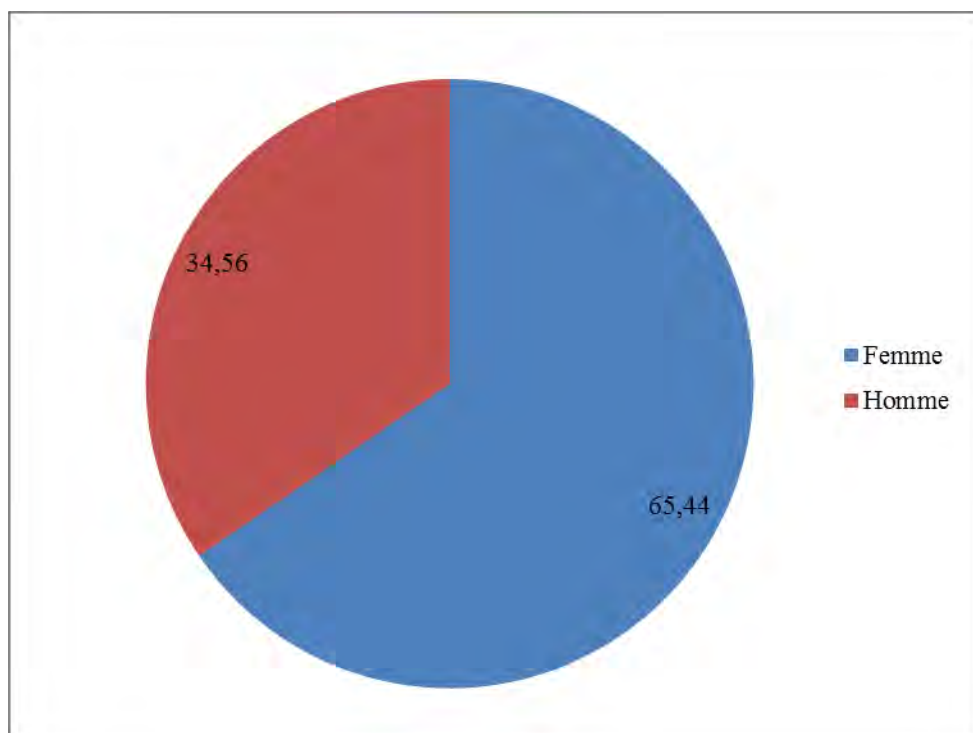


Figure 8 : Répartition de la population d'étude selon le sexe

On notait une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,52

3.1.1.3. Répartition de la population d'étude selon le statut matrimonial

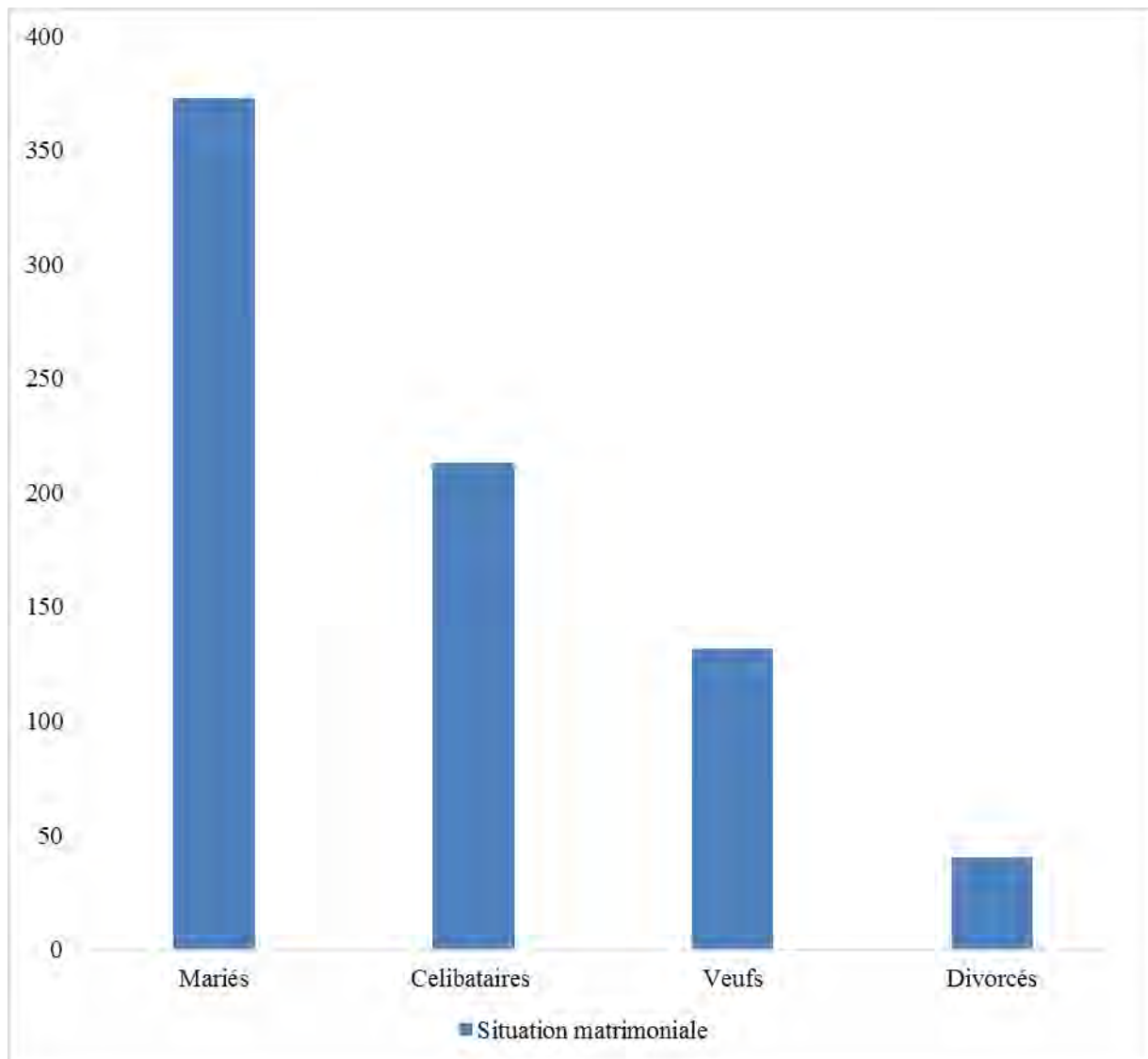


Figure 9 : Répartition selon la situation matrimoniale

Près de la moitié (49,21%) de nos patients était mariée et 17,41% étaient veufs

3.1.1.4. Répartition de la population d'étude selon la profession

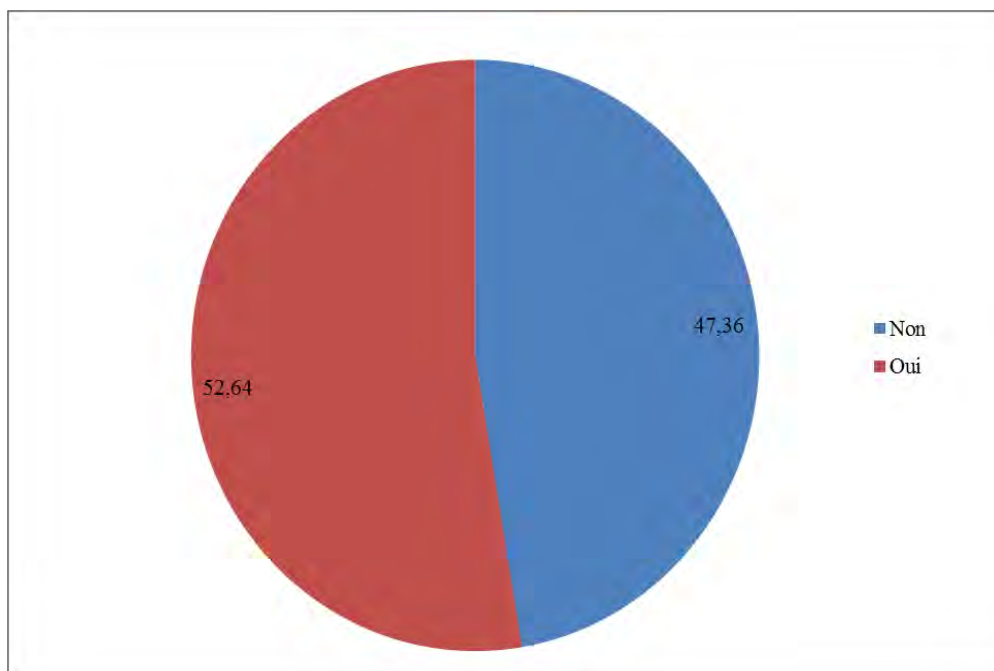


Figure 10 : Répartition de la population d'étude selon la profession

Un peu plus de la moitié 52,64% exerçaient une activité professionnelle

3.1.1.5. Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique

Tableau IV : Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique

	Effectif	Pourcentage %
Urbaine	706	93,14
Rurale	52	6,86
Total	758	100,00

La majorité de notre population d'étude (93,1%) était d'origine urbaine

3.1.2. Répartition de la population d'étude selon les aspects épidémiologiques

Tableau V : Répartition de la population d'étude en fonction des aspects épidémiologiques

	Effectif	Pourcentage (%)
Diabète	13	1,72
Consommation d'alcool	4	0,53
Intoxication au tabac	20	2,64
IMC		
[25 – 30]	155	20,47
>30	78	10,30
AgHbs positif	6	0,79

- Sur 758 patients, nous avons retrouvé 13 diabétiques, soit 1,72% ; 4 consommateurs d'alcool, soit 0,53% ; et 20 fumeurs, soit 2,64%.
- Seulement 30 % environ avaient un IMC élevé (>25) dont 20,47% en surpoids et 10,30% obèses.
- Environ 6 patients, soit 0,79 % portaient l'antigène de surface de l'hépatite B.

3.1.3. Répartition de la population d'étude selon les schémas thérapeutiques antirétroviraux

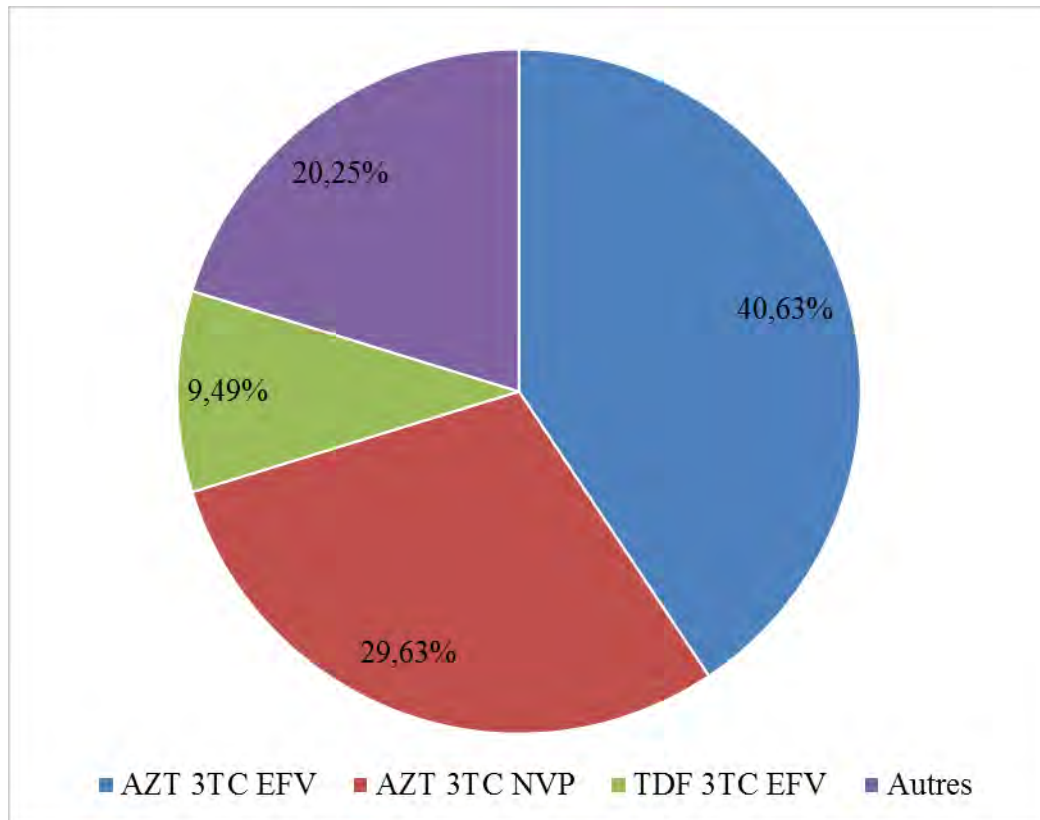


Figure 11 : Répartition de la population d'étude selon les schémas thérapeutiques

Environ 147 patients sont sous Ténofovir, soit 19,39%, et 71 patients sont sous IP, soit 9,36%

3.1.4. Répartition de la population d'étude selon les données paracliniques

Tableau VI : Répartition de la population d'étude selon les données paracliniques

	Médiane	Minimal	Maximal
LTCD4+	549	156	1898
Rapport T4/T8	0,77	0,14	2,22
Glycémie à jeun	0,80	0,53	2,84
CHL total	1,83	0,63	3,86
HDL	0,49	0,03	6,39
LDL	1,12	0,03	2,57
Triglycérides	0,82	0,23	5,91
clairance de la créatininémie	8,60	3,50	62,83

- La moitié des patients n'était pas en immunodépression avec une médiane de CD4 à 549/mm³ et 25% avaient un rapport T4/T8 supérieur à 1
- Environ 30 patients 3,96% avaient une altération de la fonction rénale avec une clairance < 80 ml/min
- Nous avons retrouvé 9 patients en état d'hyperglycémie, soit 1,18%
- Environ 25% avaient une hypercholestérolémie totale et un taux HDL cholestérol bas
- 11% de patients avaient un taux de LDL cholestérol élevé
- Seulement 8% de notre population d'étude avaient hypertriglycémie

3.1.5. Répartition de la population d'étude selon les évènements non classant SIDA

Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon les évènements non classant SIDA

	Effectif	Pourcentage %
Non	688	90,77
Oui	70	9,23
Total	758	100,00

Environ 9% de nos patients ont présenté un évènement non classant SIDA

3.1.5.1. Répartition de la population d'étude selon les évènements cardio-vasculaires

Tableau VIII : Répartition de la population d'étude selon les évènements cardio-vasculaires

	Effectif	Pourcentage %
Non	703	92,74
Oui	55	7,26
Total	758	100,00

La majorité des patients, 7,26 % avait présenté des évènements cardio-vasculaires

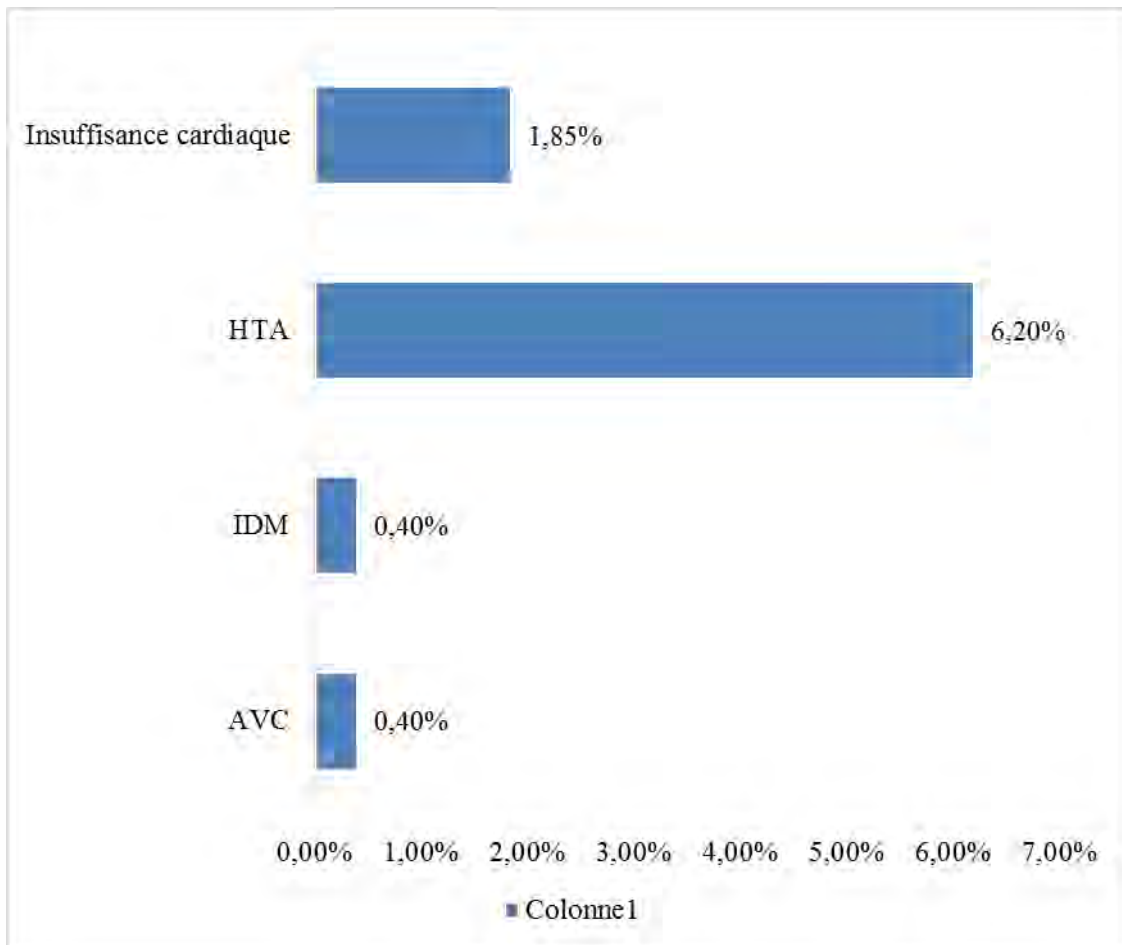


Figure 12 : Répartition de la population d'étude selon le type d'évènement cardio-vasculaire

Les pathologies cardiovasculaires ont été retrouvées chez 7,26% de nos patients. Ils étaient dominées par l'hypertension artérielle avec 6,20%, suivies de l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux avec 0,40% et enfin l'insuffisance cardiaque pour un pourcentage de 0,13%

3.1.5.2. Répartition de la population d'étude selon les évènements de cancer non classant SIDA

Tableau IX : Répartition de la population d'étude selon les évènements de cancer non classant SIDA

	Effectif	Pourcentage %
Non	748	98,68
Oui	10	1,32
Total	758	100,00

Sur les 70 patients qui avaient présenté un évènement non classant SIDA ; 10 patients (1,32%), soit 1,32% des patients, ont présenté un cancer non cassant SIDA.

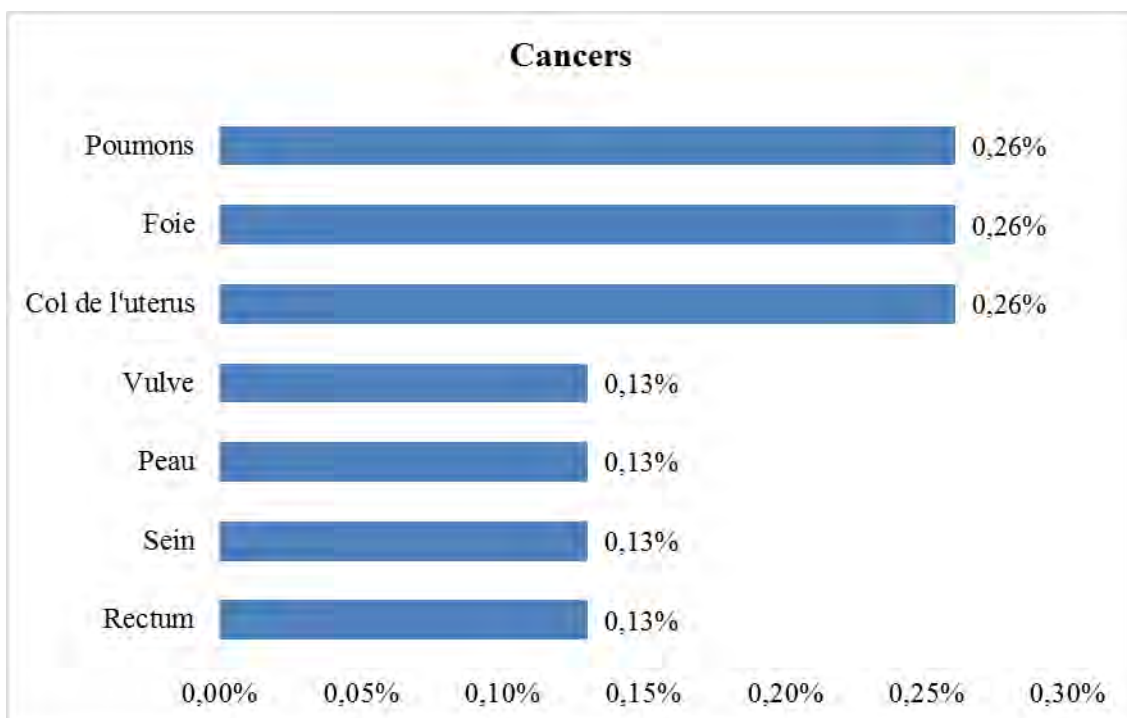


Figure 13 : Répartition de la population d'étude selon le type de cancer

Les néoplasies les plus fréquemment retrouvées sont celui des poumons, du col de l'utérus et du foie pour un pourcentage identique de 0,26%.

3.1.5.3. Décès

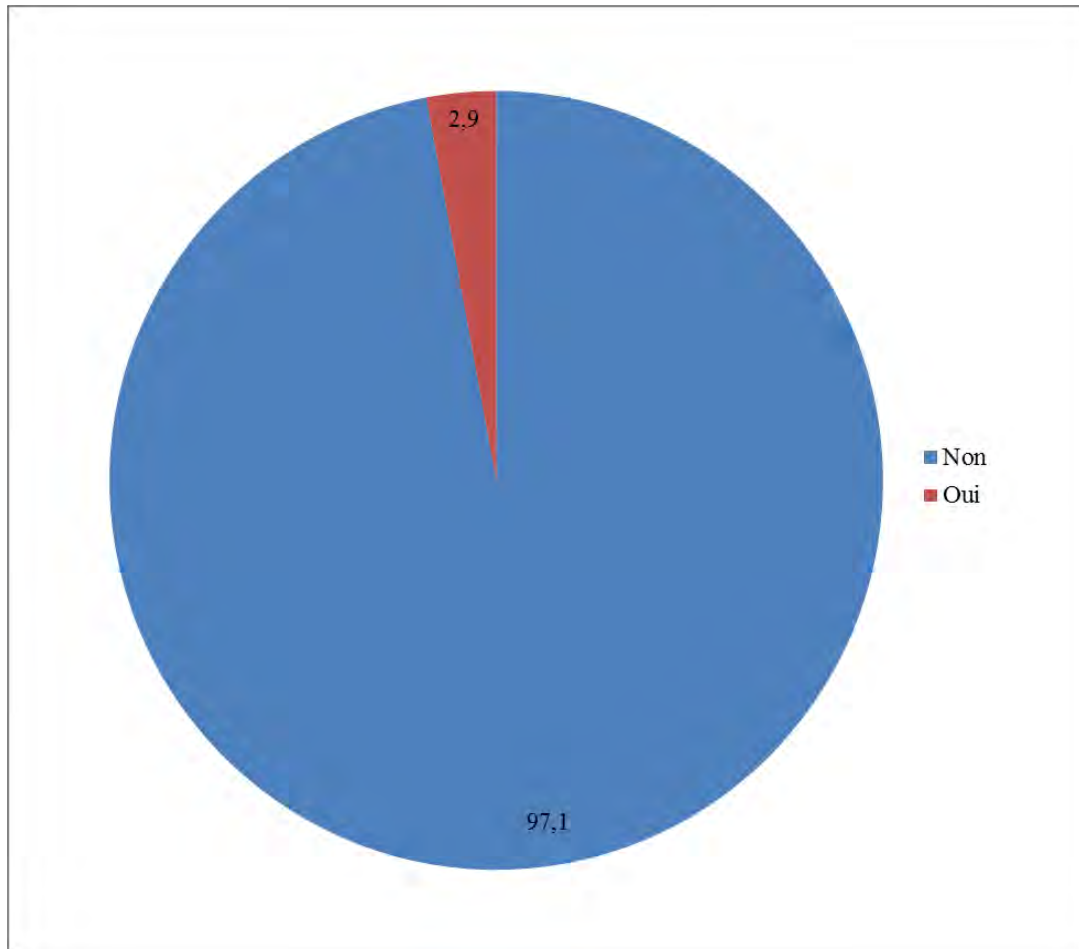


Figure 14 : Répartition de la population d'étude selon la létalité

Nous avons retrouvé 22 cas de décès imputables aux affections non classantes SIDA, soit une létalité de 2,90%

3.2. Facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA

3.2.1. Analyse bivariée

Il s'agissait de comparer les variables avec la survenue d'évènements non classant SIDA

Nous avons retrouvé 4 facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA avec une différence statistiquement significative : l'Age, le tabac, l'hypercholestérolémie à LDL et l'hyperglycémie.

Tableau X : Facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA : analyse bivariée

Variables	Effectif	Pourcentage (%)	P value
Sexe masculin	30	11,45	0,126
Age [50 - 66]	37	20,22	0,000
Marié	44	11,80	0,096
Origine urbaine	66	9,35	0,601
Activité professionnelle	44	11,03	0,072
Consommateur d'alcool	1	25	0,275
Intoxication au tabac	6	30,00	0,001
IMC > 30	10	12,82	0,361
Aghbs positif	1	16,67	0,528
Clairance créât [50 – 80]	6	21,43	0,069
Hyper LDL-c	28	24,56	0,000
Hyper TG	11	14,86	0,078
Hyperglycémie	5	35,71	0,001

3.2.2. Analyse multivariée

Tableau XI : Facteurs prédictifs des évènements non classant SIDA : analyse multivariée

	Evènement	Odd ratio	Std error	P value	95% IC
Tabac	Oui	3,357538	1.928576	0,035	[1,08 - 10,35]
	Non	1			
LDL élevé	Oui	4,108191	1.180904	0,000	[2,33 - 7,21]
	Non	1			
hyperglycémie	Oui	5.205952	3.337203	0,010	[1,48 - 18,28]
	Non	1			
Age supérieur à 52 ans	Oui	4,055618	1.092373	0,000	[2,39 – 6,87]
	Non	1			

- Nous avons retrouvé 4 facteurs de risque de survenue d'évènements non classant SIDA
- La consommation de tabac multiplie par 3 le risque de survenue de pathologies non classantes SIDA (P = 0035)
- L'hypercholestérolémie à LDL multiplie le risque par 4 (P = 0,000)
- L'hyperglycémie multiplie le risque par 5 (P = 0,010)
- L'âge élevé multiplie le risque par 4 (P = 0,000)

4. DISCUSSION

Grace à l'ISAARV, la généralisation du traitement antirétroviral a permis une réduction importante des affections opportunistes chez les PvVih. De plus en plus l'infection à VIH est considérée comme une pathologie chronique. Parallèlement on assiste à l'émergence des autres pathologies non classantes SIDA chez les patients virologiquement contrôlés.

Nous avons colligé 758 patients infectés par le VIH avec une charge virale indétectable, suivi au Centre de Traitement Ambulatoire au CHUN de Fann, durant la période du Janvier 2009 à Décembre 2014.

Cependant notre étude présente quelques biais.

➤ **L'absence des durées de suivi, surtout d'exposition aux ARV**

De nombreuses études ont montré que la durée d'exposition de certaines thérapies antirétrovirales augmente le risque de survenue d'affections non classantes SIDA.

➤ **L'absence de bilan complet initial**

Certains examens complémentaires à la mise sous traitement antirétroviral, auraient pu révéler déjà certaines anomalies biologiques.

➤ **Une comparaison avec des personnes non infectés par le VIH pour déterminer l'influence réel de cette maladie sur les événements non classant SIDA**

4.1. Les aspects sociodémographiques

➤ **L'âge et le sexe**

Dans notre étude, l'âge médian était de 44 ans avec des extrêmes de 20 à 65 ans. Environ 25% de la population était âgé de plus de 51 ans.

L'efficacité à long terme des trithérapies antirétrovirales a permis une diminution accrue de la mortalité chez les PvVih. Ceci a permis une augmentation de l'espérance de vie des PvVih avec une population de plus en plus vieille

Ces résultats sont en phase avec ceux retrouvés dans d'autres séries :

- Lucero et al. en Espagne : 43 ans [96] ;
- Wester et al aux USA : 40 ans [97] ;
- Au Sénégal Diouf : 46 ans [98] ;
- Muronya au Malawi : 40 ans [99] ;

On a noté une nette prédominance féminine avec 65,44% de femmes pour un sex-ratio H/F de 0,52. Ces données corrélerent avec celles de l'ONUSIDA où la prévalence de la maladie chez les femmes en Afrique est estimée à 61%. Les mêmes résultats ont été notés également par Muronya au Malawi [99] et DIOUF au Sénégal [98] pour des taux respectifs de 61,5% et 59,7%

Cependant, en France, dans la cohorte NADIS les hommes représentaient plus de 70% [100] ; de même dans la cohorte espagnole CORIS [101] ils représentaient près de 76%. Ceci pourrait s'expliquer par l'importance du mode de contamination homosexuelle en Europe [102] alors qu'en Afrique subsaharienne les adolescentes et les jeunes femmes représentent une nouvelle infection à VIH sur quatre [103].

➤ **La situation matrimoniale**

La majorité de notre population d'étude était constituée de mariés avec 49,7% des patients. Etant donné que la moyenne d'âge était de 44,10 ans, il paraît donc naturel d'y retrouver les personnes mariées en conformité avec la culture sénégalaise qui voudrait qu'à cet âge, quel que soit le sexe, l'on soit marié. Cette prédominance des mariés pose également le problème du partage de l'information et de la prise en charge aussi bien individuelle que de la cellule familiale.

➤ **La profession**

Plus de la moitié des patients avaient une activité professionnelle avec 52,64%. Ces résultats reflètent le taux de chômage au Sénégal qui est de 13,4 % selon l'enquête de l'ANDS en 2015 [104]. Mais dans notre étude, environ 40% étaient au chômage du fait la prédominance féminine où le taux de chômage est à 16,7% selon ANDS en 2015 [104]. Cela s'explique par le fait que les femmes continuent à être une couche vulnérable.

➤ **L'origine géographique**

La majorité de notre population d'étude, 93,14%, était originaire de la ville parce que le CTA est situé en pleine capitale. Mais aussi l'ISAARV a pu décentraliser l'accès au traitement ARV à l'intérieur du pays, évitant aux patients de parcourir de longues distances pour avoir leurs médicaments.

4.1. Les aspects épidémiologiques

➤ **Le diabète**

Dans notre étude la prévalence du diabète était de 1,72 % avec 9 patients qui étaient en état d'hyperglycémie. Ces résultats sont en phase avec l'étude de Capeau en France avec 111/1046 soit 1,14% [105], et celle de Muronya au Malawi avec 1,2% [99]

Par contre Galli en Italie [106] et Diouf au Sénégal [98] avaient retrouvés des pourcentages plus élevés avec respectivement 4,1% et 14,5%. Cette différence s'explique par deux faits essentiels :

- L'étude italienne avait une plus grande population d'étude (4249 vs 758)
- Dans celle de Diouf, on avait une plus grande durée d'exposition aux ARV (minimum 9ans), et une prise prolongée d'ARV augmente le risque de survenue d'un diabète.

➤ Répartition de la population d'étude selon la consommation d'alcool et de tabac

Dans notre étude, on n'avait retrouvé un faible taux de fumeurs, soit 2,64%.

Ces résultats reflètent le pourcentage de fumeurs dans la population générale qui est d'environ 6 % selon l'enquête de l'ANDS de 2016 [107]. Ce taux est relativement plus élevé par rapport à notre étude, vu la prédominance féminine, où le pourcentage dans la population générale est de 0,3 %.

Les patients, consommateurs d'alcool, étaient de l'ordre de 2,3 %.

Ce résultat s'explique par le fait que notre population est composée majoritairement de musulmans. Mais l'alcool est un sujet relativement tabou, des patients pourraient être amenés à nier leur éthylisme d'où un problème de sous-estimation.

Muronya [99], au Malawi a retrouvé un taux un peu plus élevé avec 2,3%, lié à leurs réalités socio culturelles.

➤ L'Indice de Masse Corporelle

Environ 10,30 % de notre population d'étude étaient obèses.

Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans d'autres séries en Afrique Subsaharienne comme Diouf au Sénégal [98], et Ogunmola au Nigeria [108]

Par contre Pessinaba et Doupa [109, 110] avaient retrouvé des pourcentages plus élevés d'obèses dans la population générale sénégalaise, soit des taux respectifs de 23 % et 25 %,

Ailleurs comme aux USA, Lakey et Willig [111,112] avaient aussi retrouvé des pourcentages supérieurs dans leur cohorte de PvVih avec respectivement 40 % et 24,7%. Ces chiffres reflètent globalement la question de l'obésité dans les pays développés où elle constitue un problème de santé publique.

➤ **La co-infection avec l'hépatite B**

Un faible pourcentage de notre population d'étude portait l'antigène de surface de l'hépatite B avec 0,79 %

Ces résultats sont largement inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature [113, 114, 115]

- Lô au Sénégal avait retrouvé 8,8%
- Dovonon au Benin 16,90 %
- Bessimbaye au Tchad 13,5 %

4.2. Les schémas thérapeutiques ARV

Dans notre étude, les combinaisons thérapeutiques les plus utilisées étaient les associations AZT-3TC-EFV et AZT-3TC-NVP pour des pourcentages respectifs de 40,63 % et 26,63 %.

4.3. Les données paracliniques

➤ **Le taux de LTCD4+**

Dans notre étude, le taux médian de LTCD4+ était de 549 cellules/mm³ avec des extrêmes de 156 et 1898. Cela s'explique est du surtout à notre critère d'inclusion à savoir des patients qui ont une charge virale indétectable.

D'autres auteurs ont retrouvés des chiffres similaires chez des patients en succès virologique [98, 116, 117, 118].

➤ **Le rapport T4/T8**

Le taux moyen du rapport T4/T8 était de 0,89 ; une médiane de 0,77 avec des extrêmes de 0,14 et 2,20. Environ 25% avaient un rapport supérieur à 1. Malgré un taux satisfaisant de LTCD4, les patients ont souvent un rapport T4/T8 inférieur à 1, du fait de l'activation des LTCD8 témoin de l'activation immunitaire chronique et de l'immunosenescence.

Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans la littérature [119, 120].

➤ **La clairance de la créatinine**

La majorité des patients avait une bonne fonction rénale soit 96,04 %. L'insuffisance rénale chez les PvVih contrôlés virologiquement est souvent liée aux effets secondaires du ténofovir, et dans notre étude seulement 19% des patients étaient sous ténofovir.

➤ **Le bilan lipidique**

25% de nos patients présentaient une dyslipidémie avec une hypercholestérolémie totale et un taux d'HDL cholestérol bas, 11% d'hypercholestérolémie à LDL, 8% d'hypertriglycéridémie. Ces résultats sont faibles par rapport aux données de la littérature [121, 122]

Ce faible taux de dyslipidémie, dans notre étude, est en phase avec le faible pourcentage des autres facteurs de risque cardio vasculaire, mais aussi à la faible proportion de patients sous IP.

En effet dans une étude comparant plusieurs combinaisons d'ARV [123,124, 125], les sujets traités en première intention par des associations comportant des IP avaient des taux de lipides et un rapport CT/HDL plus élevé que les témoins

4.4. Les évènements non classantes SIDA

On a retrouvé une prévalence de 9% des affections non classantes SIDA

Ces résultats sont supérieurs à ceux de :

- Belloso et al. en 2010 dans la cohorte LATINA : 130 cas sur 6007 patients soit 2,1% [8]
- William Wester et al. en 2011 : respectivement 2,8 et 2,2% au Botswana et aux USA [97]

Par contre Mocroft et al. dans l'étude Eurosida en 2010 avait un taux plus proche de 8,23% [126]

Ce faible taux pourrait s'expliquer par le choix porté sur notre population d'étude, à savoir les patients en succès virologique ; et des études comme l'essai clinique SMART ont démontré l'effet du traitement antirétroviral sur l'apparition des évènements non liés au SIDA. Dans cette étude, on a retrouvé une incidence plus élevée de pathologies non classantes SIDA chez les patients traités par intermittence

Dans l'étude APROCO/COPILOTE, en 2016, Hema et al. avaient un taux plus élevé de 43,7% [127] ; ici la totalité des patients étaient sous IP, classe thérapeutique fortement liée à la survenue d'évènements non classant SIDA en particulier cardiovasculaires

Les complications non classantes SIDA sont dominées par les pathologies cardiovasculaires (7,26%), suivi des cancers non classant SIDA (1,32%). Cette place importante des maladies cardiovasculaires sont en phase avec les données de la littérature :

- Belloso et al. 2010 en Amérique Latine [8] ;
- William Wester et al. en 2011 au Botswana et aux USA [97] ;
- Hema et al. 2016 dans l'étude APROCO/COPILOTE en France [127].

En effet les pathologies cardiovasculaires sont devenues la 3ème cause de décès et la 4ème cause d'hospitalisation des patients infectés par le VIH dans les pays industrialisés, après les causes SIDA et infectieuses, carcinologiques et hépatiques [128].

➤ **Evènements cardio-vasculaires**

Dans notre étude, les pathologies cardio-vasculaires dominaient le tableau des complications non classantes sida avec 7,26 %

L'hypertension artérielle est la plus représentative avec 6,20%, suivi de l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux avec 5,55%

Les autres études ont retrouvé des prévalences plus élevées d'HTA :

- Muronya et al. en Malawi : 45,9 % [99] ;
- Smith et al. au Royaume Uni : 14 % [129] ;
- Jung et al. en Allemagne : 29 % [130].

Par contre dans les séries européennes comme celle de Hema et al. en France et de Lapadula et al. En Italie, les événements ischémiques (AVC, IDM) étaient au-devant de la scène. [127, 131].

➤ **Cancers non classant SIDA**

Dans notre étude, les cancers du poumon, du col et du foie étaient prédominants. En effet le cancer du poumon est la plus répandue des cancers non classant SIDA. Avec les co-infections fréquentes avec le Human papilloma Virus et le virus de l'hépatite B, le cancer du col et du foie ne sont pas laissés aussi en rade. Il est important de souligner que selon la classification du CDC, le cancer du col est considéré comme affection classante, d'où cette prédominance du cancer du poumon comme cancer non classant majeur.

Cependant les données de la littérature diffèrent d'une étude à une autre.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans les études de :

- Riedel et al. aux USA, en 2013 [132] ;
- Hema et al. 2016 dans l'étude APROCO/COPILOTE en France [127].

D'autres séries ont retrouvé une prédominance de lymphome hodgkiniens celles de Yang et al. en Chine en 2016 et de Spaguolo et al. en Italie en 2013 [133, 134].

Il faut noter l'absence de cancer de la prostate dans notre série, cancer qui est fréquemment retrouvé dans ces séries précitées.

➤ Décès

Nous avons obtenu environ 3% de létalité dans notre étude.

Ce taux est légèrement inférieur à celui du rapport de l'ONUSIDA de 2015, qui faisait état de 2200 décès sur 46000 personnes infectés, soit 4,7%.

Grace l'ISAARV avec la généralisation de la trithérapie antirétrovirale, notre pays a pu réduire de manière drastique la mortalité chez les PvVih.

Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans les autres études que ce soit chez les pays du Nord ou les pays à ressources limitées :

- Bonnet et al. 1998 en France : 3 % [135]
- Kim et al. 2013 aux USA : 2,6 % [136]
- Tweve en Tanzanie en 2013 : 4,9% [137]

4.5. Facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA

Dans notre étude, nous avons retrouvé 4 facteurs de risque de survenue d'évènements non classant SIDA avec différence statistiquement significative : l'âge >52 ans, la consommation de tabac, hyperglycémie et hypercholestérolémie à LDL.

➤ Age >52 ans : OR= 4,05

Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études :

Lapadula et al. 2015 en Italie [131]

Hema et al. 2016 dans l'étude APROCO/COPILOTE en France [127]

Lucero et al. 2013 en Espagne [96]

Avec l'efficacité de la trithérapie antirétrovirale, les PvVih ont une espérance de vie de plus en plus longue, donc une population de plus en plus vieille. Ainsi ils sont exposés, comme la population générale, aux pathologies liées au vieillissement, à savoir les pathologies cardiovasculaires et les néoplasies.

A cela s'ajoute le phénomène de vieillissement prématuré observé chez les PvVih. Dans une étude réalisée aux USA par Andrey M. Gross et al, les résultats ont montré que l'infection à VIH conduit à une accélération du vieillissement biologique correspondant à 4,9 ans [138].

➤ **Tabac : OR= 3,35**

Le tabac comme facteur prédictif, a été retrouvée par Hema et al. 2016 dans l'étude APROCO/COPILOTE en France [127] et Bellosso et al., 2010 en Amérique Latine [8]

C'est une évidence, le tabac est responsable de beaucoup de pathologies non transmissibles. Non seulement c'est un facteur de risque cardio vasculaire reconnu, il est aussi incriminé dans beaucoup de cancers.

➤ **Hyperglycémie : OR= 5,20 et hypercholestérolémie à LDL : OR= 4,10**

Bellosso et al. 2010 en Amérique Latine ont retrouvé un résultat pareil. [8]

Cette association est due que dans notre étude, la quasi-totalité des évènements non classant SIDA était d'ordre cardio-vasculaire ; et le diabète et les dyslipidémies sont des facteurs de risque cardiovasculaires avérés.

Et les PvVih n'échappent à cette règle :

- Diouf et al. Au Sénégal ont retrouvé une association avec hypercholestérolémie et HTA [98] ;
- Ximenes et al. Au Brésil ont obtenu le diabète et l'hypercholestérolémie comme facteur de risque de survenue de la maladie coronarienne [139] ;
- D'Ascenzo et al. en 2015, hyperlipidémie et diabète comme facteur prédictif d'AVC [140].

CONCLUSION

L'infection à VIH est la plus grande pandémie du 20^{ème} et 21^{ème} siècle. Selon le rapport de l'OMS de Décembre 2014, il est responsable de plus de 39 millions de décès à ce jour [1]

L'efficacité à long terme du traitement antirétroviral a donc entraîné une réduction accrue de la morbi-mortalité liée aux affections opportunistes, mais est associée à une prévalence élevée des comorbidités non liées au SIDA [7]. Ainsi l'infection à VIH est de plus en plus considérée comme une maladie chronique.

Au Sénégal, avec l'instauration de l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV) en 1998, la gratuité et la généralisation des antirétroviraux en 2003, ont permis une baisse importante de la mortalité : le nombre de décès liés au VIH est passé de 7800 environ [4] à 2400 [5]. Cependant, notre pays n'a pas encore établi des stratégies en vue de la prise en charge des comorbidités non classantes SIDA.

C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude avec comme objectifs :

- de faire le point sur les événements non liés au sida et leur impact sur la survie dans une cohorte de patients en succès thérapeutique suivis au niveau du CTA.
- d'évaluer la prévalence des affections non classantes SIDA chez les patients en succès virologique ;
- d'évaluer la prévalence de la mortalité non liée au VIH ;
- d'identifier les facteurs de risque de survenue des affections non classantes SIDA ;
- de formuler des recommandations pour la prévention et une meilleure prise en charge de ces pathologies non classantes.

L'exploitation des dossiers des patients nous a permis d'aboutir aux résultats suivants :

➤ **Au plan sociodémographique**

Notre étude a porté sur 758 patients. L'âge moyen était de 44,10 ans avec une nette prédominance féminine pour un sex-ratio H/F de 0,52. La majorité d'entre eux était marié et vivait en ville. Plus de la moitié des patients avait une activité professionnelle.

➤ **Comorbidités et comportements à risque**

Peu de patients présentaient des comorbidités : 1,72% de diabétiques, 10,30% d'obèses et 0,79% de co-infection avec l'hépatite B.

Le constat était le même pour les comportements à risque avec moins de 3% des patients qui consommaient du tabac ou de l'alcool.

➤ **Au plan paraclinique**

Le taux moyen de LTCD4 était de 613 cellules/mm³. Plus de 95% des patients avaient une bonne fonction rénale. 9 patients étaient en état d'hyperglycémie. En ce qui concerne le bilan lipidique, 25% avaient une hypercholestérolémie totale et un taux HDL cholestérol bas, 11% présentaient un taux de LDL cholestérol élevé et 8% une hypertriglycémie.

➤ **Les évènements non classant SIDA**

Dans notre étude, nous avons retrouvé une prévalence de 9 % d'évènements non classant SIDA. Les pathologies cardio-vasculaires prédominaient avec 7,26 % avec l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux

Le tableau est complété par les néoplasies non classantes SIDA avec 1,32 %. Les cancers les plus représentés étaient les cancers du poumon, du foie et du col de l'utérus

On a recensé 22 cas de décès, soit 3%, imputables à ces complications

➤ **Les facteurs de risque de survenue d'évènements non classant SIDA**

Nous avons obtenu 4 facteurs associés à la survenue d'évènements non classant SIDA avec une différence statistiquement significative : l'âge supérieur à 52 ans, l'exposition au tabac, l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie à LDL.

Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Aux autorités sanitaires :**

- Insérer les moyens de dépistage des pathologies métaboliques et néoplasiques dans le paquet de prise en charge des PvVih ;
- Faciliter l'accès au traitement de ces affections non classantes SIDA au cours du suivi ;
- Renforcer la Sensibilisation sur les facteurs de risque cardio-vasculaire au sein des PvVih ;
- Promouvoir la lutte anti-tabac chez cette souche de population ;
- Créer un cadre d'élaboration entre les spécialistes pour une prise en charge multidisciplinaire de ses comorbidités ;
- Financer la recherche pour mieux cerner ce nouveau visage de l'infection à VIH.

➤ **Aux prestataires de soins**

- Proposer un bilan de dépistage des comorbidités, à l'inclusion des patients comme durant le suivi pour guetter les complications non classantes SIDA ;
- Insister sur l'amélioration de l'hygiène de vie des patients lors des complications ;
- Proposer un sevrage au tabac des PvVih fumeurs ;
- Impliquer les autres spécialités dans la prise en charge ;
- Continuer la recherche dans un contexte multidisciplinaire pour approfondir les connaissances sur ces affections ;
- Proposer des modèles d'évaluation du risque cardio-vasculaire et autres comorbidités adaptés aux particularités de cette population.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. ONUSIDA

<http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>

Consulte le 10 decembre 2016

2. Girard P M, Katlama C, Pialoux G et al.

VIH

Edition 2011

3. Chironi G, Simon A, Vittecoq D.

Le risque cardiovasculaire au cours des traitements ARV, effets indésirables et alternatives thérapeutiques.

Médecine Thérapeutique, 10, 120-128.

4. Rapport ONUSIDA 2016

<http://www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/senegal>

Consulté le 15 juillet 2015

5. Sabin C A

Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy?

BMC Medicine 2013, 11:251

6. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M et al

Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study

HIV Med. 2013 Apr;14(4):195-207

7. Cima M, Parker RD, Ahmed Y et al.

Cause of death in HIV-infected patients in South Carolina (2005-2013)

Int J STD AIDS. 2016 Jan; 27(1):25-32.

8. WH Belloso, LC Orellana, B Grinsztejn et al

Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites

HIV MEDICINE Volume 11, Issue 9 October 2010 Pages 554–564

9. Cox JA, Lukande RL, Lucas S et al.

Autopsy causes of death in HIV-positive individuals in sub-Saharan Africa and correlation with clinical diagnoses

AIDS Rev. 2010 Oct-Dec;12(4):183-94

10. Lartey M, Asante-Quashie A, Essel A, Kenu E, Ganu V, Neequaye A

Causes of Death in Hospitalized HIV Patients in the Early Anti-Retroviral Therapy Era

Ghana Med J. 2015 Mar;49(1):7-11

11. Wong EB, Omar T, Setlhako GJ et al.

Causes of death on antiretroviral therapy: a post-mortem study from South Africa

PLoS One. 2012;7(10)

12. Cox JA, Kiggundu D, Elpert L, Meintjes G, Colebunders R, Alamo S

Temporal trends in death causes in adults attending an urban HIV clinic in Uganda: a retrospective chart review

BMJ Open. 2016 Jan 6;6(1)

13. MM Lom

Le Sénégal, un modèle de réussite

Afrique Relance, 2001

14. Center for Disease and Prevention

Pneumocystis pneumonia,
Los Angeles, 5 juin 1981

15. Rapport OMS 2014 sur le VIH/Sida et la Tuberculose

16. Aubry P.

2013 Infection par le VIH/Sida et tropiques. Actualités 2013.
[Internet].
[Consulté le : 16/06/2014].
Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/ist.pdf>

17. De Broucker. T.

Complications neurologiques de l'infection par le virus de
l'immunodéficience humaine (VIH).
Pratique Neurologique – FMC 2013; 4: 213–228

18. Conseil National de Lutte contre le SIDA.

Rapport de situation sur la riposte nationale à l'épidémie de VIH/SIDA
Sénégal : suivi de la déclaration politique sur le SIDA 2011.c2013.
[Consulté le : 16/06/2014]. Disponible sur :
http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyourresponse/countryprogressreports/2014countries/SEN_narrative_report_2014.pdf

19. Anonyme.

Le SIDA. [Internet].
Disponible sur : www.yahooencyclopédie.fr/sida.
Consulté le 23 avril 2014.

20. Coulibaly D. J.

Séroprévalence de l'infection par le VIH SIDA chez les scolaires et universitaires âgés de 15-25 ans à BAMAKO, KOULIKORO et SIKASSO, Bamako, Mali.

Thèse pharmacie, 2006.

21. Glumbeck. N, Mascart-Lemoine. F, DE Maubeuge. J.

Acquired Immundeficiency syndrome in black Africans.

N Engl J Med 1984; 310:492-497 Février 23, 1984

22. Laporte A, Lot F.

Epidémiologie : situations actuelles et tendances.

IN: P-M. Girard, Ch.Katlama, G.Pialoux. VIH. EDITION 2001. Doin; Paris; 55-58.

23. Rosenheim. M et Itoua Ngaporo. A.

SIDA et infection à VIH : Aspects en zone tropicale.

Med Trop. 1989; 336: 129-40. ed ELLIPSES, AUPELF

24. Semaille. C, Lot. F, Pillonel.J, Cazein.F,

Epidémiologie, transmission et prévention de l'infection à VIH.

Encyl. Méd. Chir. 2011

25. Chararpentier. C. Damond. E, Brun-Vézinet. F, Descamps. D.

Virus de l'immunodéficience humaine.

Maladies infectieuses EMC, 8-050-B-15. Elsevier Masson 2011

26. Agut H, Fillet A-M, Calvez V et al.

Rétrovirus humains - Polycopie de virologie. Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie, niveau DCEM1. 2006-2007. [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/viro.pdf>.

Consulté le 23 avril 2014.

27. Levy. J.A.

Infection by human immunodeficiency virus-CD4 is not enough.
N Engl. J Med 1996; 335:1528-30.

28. Fleury HJA.

Abrégés Virologie Humaine.

5^e ed. *Rue camille Desmoulin : Masson* ; 2009.p. 162-166

29. Furelaud G, Pavie B.

Cycle du VIH.c1999. [Consulté le 29 Mai 2014].

Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/3cycle.htm>

30. Anglaret X, Mortier E.

Maladies infectieuses.

1^{ère} ed. Paris: ESTEM et MED-LINE; 1994.p.139

31. CDC, WHO, APHL.

Directives pour l'évaluation appropriée des techniques de dépistage du VIH en Afrique.c2001.

[Consulté le 22/01/2014]. Disponible sur :

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s15212f/s15212f.pdf>

- 32. Capeau J, Bastard JP, Caron M, Vigouroux C, Maachi M, Cervera P et « al »**
VIH, lipodystrophies et troubles métaboliques.
STV 2003 ; 487(98) :15
- 33. Eholie SP, Girad PM, Bissagnene E, Darioseck JM, Drabo J, Inwoley A.**
Mémento thérapeutique du VIH en Afrique.
1^{ère} ed. *Paris: doin*; 2005.p.27
- 34. Greder Belana A, Chaplainb C, Boussairic A.**
Suivi biologique de l'infection à VIH chez l'adulte
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée ; Volume 23, Issue 2, April 2008,
Pages 95-102
- 35. OMS.**
LIGNES DIRECTRICES UNIFIÉES RELATIVES À L'UTILISATION DE
MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX POUR LE TRAITEMENT ET
LA PRÉVENTION DE L'INFECTION À VIH. Novembre 2015
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206448/9789241509893_fre.pdf;jsessionid=53B55898483C2ECA6A2B8C7F220753D3?sequence=1
[Consulté le 2 mai 2016].
- 36. Ministère de la Santé et de la Prévention Médicale/Division de Lutte contre Le SIDA et les IST/SENEGAL**
Prise en charge médicale des patients vivants avec le VIH/SIDA au Sénégal
MSPM/DS/DLSI/Sénégal; 2009

37. Blot M, Piroth L.

L'infection par le VIH en France en 2012 : réalité, risques et enjeux d'une polypathologie chronique.

Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 785—792. Elsevier Masson

38. Pialoux. G, Chas. J, Bonnard. P.

PreP un nouvel outil de prévention contre le VIH.

Journal des Anti-infectieux 2012; 14: 175—179.

39. Katalma. C, Jouan. M.

Prophylaxie des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH.

Med Mal Infect. 1996 ; 26 : 742-51.

40. Leport C, Ambroisse TP, Ghene G.

Place du cotrimoxazole dans la prophylaxie primaire de la toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH.

Med Mal Infect. 1994 ; 24 : 858-60.

41. Yeni. P.

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

Paris : Flammarion Médecine science ; 2006.

42. Recommandation du Groupe d'Experts.

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. In : Rapport 2008 sous la direction du Pr Yeni.

Paris : Médecine-sciences Flammarion ; 2008.p.98-131.

43. Wada N, Jacobson LP, Cohen M et al

Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984–2008

Am J Epidemiol 2013, 177:116–125.

44. Cockerham L, Scherzer R, Zolopa A et al

Association of HIV infection, demographic and cardiovascular risk factors with all-cause mortality in the recent HAART era.

J Acquir Imm Defic Syndr 2010, 53:102–106.

45. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G et al

Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study.

Clin Infect Dis 2013, 56:727–734.

46. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration

Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies

Lancet 2008, 372:293–299.

47. Barth R E, Huijgen Q, Taljaard J et al.

Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis

Int J Infect Dis. 2010 Dec; 14(12):e1024-31

48. Berrébi A, Badiou W, Duclusaud A.

Fréquence, persistance et récurrence des lésions à HPV du col utérin chez les patientes séropositives pour le VIH

Gynecol Obstet Fertil 2008; 36: 521-4

49. Lichtner M, Cicconi P, Vita S et al

Cytomegalovirus Coinfection Is Associated With an Increased Risk of Severe Non-AIDS-Defining Events in a Large Cohort of HIV-Infected Patients

The Journal of Infectious Diseases, 2015; 211:178–86

50. Lederman M M , Funderburg N T, Sekaly R P et al

Residual Immune Dysregulation Syndrome in Treated HIV infection

Adv Immunol. 2013; 119: 51–83.

51. Hunt P W, Brenchley J, Sinclair E et al

Relationship between T Cell Activation and CD4+ T Cell Count in HIV-Seropositive Individuals with Undetectable Plasma HIV RNA Levels in the Absence of Therapy

J Infect Dis . 2008 January 1; 197(1): 126–133.

52. Pierre Corbeau.

Rôles de l'activation immunitaire dans l'infection par VIH dans l'infection par VIH

Cours d'immunologie

53. D'Ettoire G, Paiardini M, Ceccarelli G et al

HIV-Associated Immune Activation: From Bench to Bedside

Aids Research and Human Retroviruses Volume 27, Number 4, 2011

54. Marchetti G, Tincati C, Silvestrib G

Microbial Translocation in the Pathogenesis of HIV Infection and AIDS
Clinical Microbiology Reviews, Jan 2013 Volume 26 Number 1 p. 2–18

55. Ewden 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.

56. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP.

Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection ?

J AIDS, 2002, 30 : 471-477

57. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G et al.

Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals : a population-based cohort study.

Clin Infect Dis, 2007, 44 : 1625-1631.

58. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P et al. Dad study group.

Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study.

AIDS, 2003, 17 : 1179-1193

59. Bénard A, Tessier JF, Rambeloarisoa J et al.

HIV infection and tobacco smoking behaviour : prospects for prevention ?

ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002.

Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10 : 378-383.

60. 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 : 2479-2486.

61. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA et al DAD Study Group.

Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction.

N Engl J Med, 2007, 356 : 1723-1735.

62. Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. DAD Study Group.

Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD study: a multi-cohort collaboration.

Lancet, 2008, 371: 1417-1426.

63. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al.

Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.

N Engl J Med, 2006, 355: 2283-2296.

64. Kuller L, Smart S Tudy Group.

Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV.

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 139

65. Calmy A, Nguyen A, Montecucco F et al.

The Staccato study team. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 140

66. HSue PY, Lo JC, Franklin A et al.

Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intimamedia thickness in patients with HIV infection.

Circulation, 2004, 109: 1603-1608.

67. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A et al.

Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. Atherosclerosis, 2008, 196: 720-726.

68. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E et al.

Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses.

AIDS, 2006, 20: 2275-2283.

69. Nguyen A, Calmy A, Schiffer V et al.

Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006

HIV Med, 2008, 9: 142-150.

70. Agathu C, Eustace B, Prot M et al.

Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages.

Antivir Ther, 2007, 12 : 489-500.

71. Kim MJ, Leclercq P, Lanoy E et al.

A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients: the ANRS EP29 Lipostop Study. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 1273-1283

72. Saves M, Raffi F, Capeau J et al.

Factor related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy
Clin Infect Dis, 2002, 34: 1396-1405.

73. Servoss J, Kitch D, Andersen J et al.

Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999)
J AIDS, 2006, 43: 320-323

74. Wit FW, Weverling GJ, Weel J et al.

Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy
J Infect Dis, 2002, 186: 23-31.

75. Castéra L, Loko MA, Le Bail B et al. Neau & the groupe d'épidémiologie clinique du Sida en aquitaine (GECSA)

Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France comparison with HCV monoinfected patients matched for body mass index and HCV genotype
Alimentary Pharmacol Ther, 2007, 26: 1489-1498.

76. Valantin M-A, Ingiliz P, Charlotte F et al.

Liver histology and hepatic mitochondrial function in HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy with chronic transaminase elevation.

Poster number n° 223/#961. 15th CROI, February 3-6, 2008, Boston

77. Lemoine M, Barbu V, Girard PM et al.

Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR α is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients.

AIDS, 2006, 20: 387-395.

78. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V et al.

Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients.

AIDS, 2007, 21: 187-192.

79. Cazanavea C, Dupona M, Lavignolle-Aurillac V et al.

Reduced bone mineral density in HIVinfected patients: prevalence and associated factors.

AIDS, 2008, 22: 395-402

80. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG et al.

Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals.

Clin Infect Dis, 2003, 36: 482-490.

81. Arnsten JH, Freeman R, howard AA et al.

HIV infection and bone mineral density in middleaged women.

Clin Infect Dis, 2006, 42: 1014-1020.

82. Brown TT, Qaqish RB.

Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a metaanalytic review

AIDS, 2006, 20: 2165-2174.

83. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD et al.

Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a meta-analysis.

J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92: 4522-4528.

84. Morse CG, Mican JM, Jones EC et al.

The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. Clin Infect Dis, 2007, 44: 739-748.

85. Mary-Krrause M, Billaud E, Poizot-Martin I et al.

Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients: impact of treatment with combination antiretroviral therapy.

AIDS, 2006, 20: 1627-1635.

86. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE et al.

Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality.

AIDS, 2006, 20: 561-565.

87. Szczech L, Gange S, Van Der Horst C et al.

Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection.

Kidney Int, 2002, 61: 195-202.

88. Lucas GM, Lau B, Atta MG et al.

Chronic kidney disease incidence, and progression to endstage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races.

J Infect Dis, 2008, in press.

89. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE et al.

Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients.

J AIDS, 2008, 47: 74-78.

90. Goicoechea M, Lui S, Best B et al.

Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor based therapy.

J Infect Dis, 2008, 197: 102-108.

91. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J et al.

Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions.

Clin Infect Dis, 2006, 42: 283-290.

92. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S.

The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS.

American Journal of Epidemiology. 2007;14:1143–1153.

93. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ.

Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002.

AIDS. 2006;14:1645–1654.

94. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM.

Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis.

Lancet. 2007;14:59–67

95. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM et al.

Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study.

Lancet Oncol. 2009;14(12):1152–1159

96. Lucero C, Torres B, León A et al

Rate and Predictors of Non-AIDS Events in a Cohort of HIV-Infected Patients with a CD4 T Cell Count Above 500 Cells/mm³,

AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Aug; 29(8): 1161–1167.

97. William Wester C, Brenchley J, Sinclair E et al.

Non-AIDS-defining events among HIV-1-infected adults receiving combination antiretroviral therapy in resource-replete versus resource-limited urban setting?,

AIDS. 2011 Jul 31; 25(12): 1471–1479.

98. Diouf A, Cournil A, Ba-Fall K et al

Diabetes and Hypertension among Patients Receiving Antiretroviral Treatment Since 1998 in Senegal: Prevalence and Associated Factors. ISRN AIDS. 2012 Dec 1; 2012:621565.

99. Muronya W1, Sanga E, Talama G, Kumwenda JJ et al.

Cardiovascular risk factors in adult Malawians on long-term antiretroviral therapy.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011 Nov; 105(11):644-9

100. De la Tribonniere X, Pugliese P, Cabie A, Cuzin L, Billaud E, Poizot-Martin I. et al.

Caractéristiques démographiques, cliniques, immunovirologiques et thérapeutiques de 8714 patients infectés par le VIH de la cohorte Nadis en 2006

Med Mal Infect. 2008(38) :299–308

101. Caro-Murillo A, Castilla J, Perez-Hoyos S, Miro J, Podzamczar D, Rubio R et al

Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antiretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados Enferm. Infecc. Microbiol.

Clin. 2007; 25(1): 23-31

102. Nardone A, Alix J.

L'infection à VIH à travers l'Europe

BEH 2007 ; 46-47 :398-400

103. Rapport OMS 2014 sur le VIH/Sida et la Tuberculose

104. Enquete de l'Agence Nationale de Démographie au Sénégal 2015

105. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C et al

Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment.

AIDS. 2012 Jan 28; 26(3):303-14

106. Galli L1, Salpietro S, Pellicciotta G et al.

Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy

Eur J Epidemiol. 2012 Aug; 27(8):657-65

107. Enquete de l'Agence Nationale de Démographie au Sénégal 2016

108. Ogunmola O, Oladosu O , and Olamoyegun A

Association of hypertension and obesity with HIV and antiretroviral therapy in a rural tertiary health center in Nigeria: a cross-sectional cohort study

Vasc Health Risk Manag. 2014; 10: 129–137

109. Pessinaba S, Mbaye A, Yabeta G et al

Prevalence and determinants of hypertension and associated cardiovascular risk factors: data from a population-based, cross-sectional survey in Saint Louis, Senegal

Cardiovasc J Afr. 2013 Jun; 24(5): 180–183.

110. Doupa D, Seck S M, Dia C A et al.

Dyslipidemia, obesity and other cardiovascular risk factors in the adult population in Senegal

Pan Afr Med J. 2014; 19: 181

111. Lakey W, Yang L, Yancy W et al.

From Wasting to Obesity: Initial Antiretroviral Therapy and Weight Gain in HIV-Infected Persons

AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Mar; 29(3): 435–440

112. Willig A L, Westfall A O, Overton E T et al

Obesity Is Associated with Race/Sex Disparities in Diabetes and Hypertension Prevalence, But Not Cardiovascular Disease, Among HIV-Infected Adults

AIDS Res Hum Retroviruses. 2015 Sep 1; 31(9): 898–904.

113. Lô G , Sow-Sall A, Diop-Ndiaye H et al

Prevalence of hepatitis B markers in Senegalese HIV-1-infected patients

J Med Virol. 2016 Mar; 88(3):461-5

114. Dovonou C, Amidou S, Kpangon A et al

Prévalence de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH à Parakou au Bénin

Pan Afr Med J. 2015; 20: 125

115. Bessimbaye N, Moussa AM, Mbanga D et al.

Seroprevalence of HBs Ag and of anti-HCV antibodies among HIV infected people in N'Djamena, Tchad

Bull Soc Pathol Exot. 2014 Dec; 107(5):327-31.

116. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Yet al.

Is HIV Becoming More Virulent? Initial CD4 Cell Counts among HIV Seroconverters During the Course of the HIV Epidemic: 1985-2007

Clin Infect Dis. 2009 May 1; 48(9): 1285–1292.

117. Caniglia EC Sabin C, Robins JM et al.

When to Monitor CD4 Cell Count and HIV RNA to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in Virologically Suppressed HIV-Positive Persons on Antiretroviral Therapy in High-Income Countries: A Prospective Observational Study

J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Jun 1; 72(2):214-21

118. Dimala C, Atashili J, Mbuagbaw J et al.

Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART-Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon

PLoS One. 2016; 11(2)

119. Serrano-Villar S, Perez-Elias M J, Dronda1 F et al.

Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio, PLOS Pathogens | www.plospathogens.org, 2014, Issue 5

120. Kuniholm M, O'Brien T, Prokunina-Olsson L et al.

Association of Hepatitis C Virus Infection With CD4/CD8 Ratio in HIV-Positive Women

Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Jun 1; 72(2): 162–170

121. Muhammad S, Sani MU, Okeahialam BN.

Prevalence of dyslipidemia among human immunodeficiency virus infected Nigerians

Ann Afr Med. 2013 Jan-Mar; 12(1):24-8

122. Manuthu EM, Joshi MD, Lule GN, Karari E.

Prevalence of dyslipidemia and dysglycaemia in HIV infected patients
East Afr Med J. 2008 Jan; 85(1):10

123. Saves M, Raffi F, Capeau J et al.

Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly antiretroviral therapy
Clin Infect Dis 2002; 34: 1396-405

124. Liang JS, Distler O, Cooper DA et al.

HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia
Nat Med. 2001; 7: 1327-1331

125. Purnell JQ, Zambon A, Knopp H et al.

Effect of ritonavir on lipids and post heparin lipase activities in normal subjects
AIDS 2000; 14: 51-57

126. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J

Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Oct;55(2):262-70.

127. Hema M N, Ferry T, Dupon M et al

Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study
PLoS One. 2016; 11(8): e0161594

- 128. Kwong GPS, Azra CG, Rode RA, Bartley LM, Cowling BJ et al**
Comparison of the risks of atherosclerotic events versus death from others causes associated with antiretroviral use.
AIDS 2006; 20: 1942-1950.
- 129. Smith CJ, Levy I, Sabin CA, Kaya E, Johnson MA, Lipman MC.**
Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population
HIV Med. 2004 Mar;5(2):88-92
- 130. Jung O, Bickel M, Ditting T et al.**
Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity
Nephrol Dial Transplant. 2004 Sep;19(9):2250-8.
- 131. Lapadula G, Chatenoud L, Gori A**
Risk of Severe Non AIDS Events Is Increased among Patients Unable to Increase their CD4+ T-Cell Counts >200+/ μ l Despite Effective HAART.
PLoS One. 2015 May 28; 10(5)
- 132. Riedel D J , Mwangi E , Fantry L E**
High Cancer-Related Mortality in an Urban, Predominantly African-American, HIV-Infected Population
AIDS. 2013 Apr 24; 27(7): 10.1097.
- 133. Yang J, Shu Su, Hongxin Zhao et al.**
Prevalence and mortality of cancer among HIV-infected inpatients in Beijing, China
BMC Infect Dis. 2016; 16: 82.

134. Spagnuolo V Galli L, Salpietro S et al.

Ten-year survival among HIV-1-infected subjects with AIDS or non-AIDS-defining malignancies

IJC Volume 130, Issue 12: 15 June 2012, Pages 2990–2996

135. Bonnet F, Morlat P, G Chêne et al.

Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998–1999

HIV Medicine. Volume 3, Issue 3: July 2002, Pages 195–199

136. Kim JH, Psevdos G Jr, Gonzalez E, Singh S, Kilayko MC, Sharp V.

All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART).

Infection. 2013 Apr; 41(2):545-51.

137. Tweve EN, Kayabu D, Nassari NO, Todd J.

Improvement in mortality and retention among adult HIV-infected patients in the first 12 months of antiretroviral therapy in Dodoma urban district, Tanzania.

Trop Med Int Health. 2015 Jun; 20(6):791-6

138. Gross A M, Jaeger P A, Jason F. Kreisberg et al

Methylome-wide Analysis of Chronic HIV Infection Reveals Five-Year Increase in Biological Age and Epigenetic Targeting of HLA

Molecular Cell. Volume 62, Issue 2, p157–168, 21 April 2016.

139. Ximenes R. AA, Heloísa RL, Demócrito de B, Miranda-Filho et al.

Comparison between potential risk factors for cardiovascular disease in people living with HIV/AIDS in areas of Brazil

J Infect Dev Ctries 2015; 9(9):988-996

140. D'Ascenzo F, Quadri G, Cerrato E.

A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era.

J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015 Dec; 16(12):839-43.

ANNEXES

Annexe 1. Système OMS de classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent

Stade clinique I

1. Asymptomatique
2. Adénopathie généralisée persistante

Grade 1 de l'échelle d'activité: asymptomatique, activité normale

Stade clinique II

3. Perte de poids <10 % du poids corporel
4. Atteintes cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire)
5. Infection herpétique au cours des cinq dernières années
6. Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne)

Et/ou grade 2 de l'échelle d'activité: symptomatique, activité normale

Stade clinique III

7. Perte de poids >10 % du poids corporel
8. Diarrhée chronique inexplicée >1 mois
9. Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou permanente) >1 mois
10. Candidose buccale (muguet)
11. Leucoplasie chevelue de la langue
12. Tuberculose pulmonaire au cours de l'année passée
13. Infections bactériennes graves (à savoir pneumonie, pyomyosite)

Et/ou grade 3 de l'échelle d'activité: alitement <50 % de la journée au cours du dernier mois

Stade clinique IV

14. Syndrome cachectique du SIDA, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention^a
15. Pneumopathie à *Pneumocystis carinii*
16. Toxoplasmose cérébrale
17. Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée >1 mois
18. Cryptococcose extrapulmonaire
- 19.

Cytomégalovirus avec atteinte organique autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire

20. Infection herpétique, cutanéomuqueuse >1 mois, ou viscérale quelle que soit sa durée

21. Leucoencéphalopathie multifocale progressive

22. Toute mycose endémique généralisée (telle que histoplasmosse, coccidioïdomycose)

23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons

24. Mycobactériose atypique généralisée

25. Septicémie à *Salmonella* non typhoïdique

26. Tuberculose extrapulmonaire

27. Lymphome

28. Sarcome de Kaposi

29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention.⁶

Et/ou grade 4 de l'échelle d'activité: alitement >50 % de la journée au cours du dernier mois

A. Facteurs de risque non modifiables

Ils doivent être pris en considération car ils déterminent puissamment le niveau de risque absolu et donc l'amplitude du bénéfice absolu après une intervention :

- homme âgé de 50 ans ou plus ;
- femme âgée de 60 ans ou plus ou ménopausée ;
- antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père/frère,
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère/sœur.

B. Facteurs de risque modifiables

Leur identification participe à l'estimation du risque, et ce sont eux qui constituent la cible des actions de prévention :

- tabagisme en cours (dès 1 cigarette/jour ou sevré depuis moins de 3 ans)
- hypercholestérolémie avec LDL-cholestérol (LDLc) élevé
- HDL-cholestérol (HDLc) inférieur à 0,40 g/L (1 mmol/L)
- hypertension artérielle
- diabète traité ou non et syndrome métabolique
- insuffisance rénale chronique

À l'inverse, le HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5 mmol/L) constitue un facteur de protection : soustraire alors « un risque » à la somme des facteurs de risque cardiovasculaire.

Annexe 3: Critères de définition du syndrome métabolique

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : appréciée par la mesure du tour de taille(1)	≥ 102 cm chez l'homme ≥ 88 cm chez la femme
Pression artérielle	PAS ≥ 130 et/ou PAD ≥ 85 mmHg
Triglycérides	$\geq 1,5$ g/l (1,7 mmol/l)
HDL-cholestérol	$< 0,4$ g/l (1 mmol/l) chez l'homme $< 0,5$ g/l (1,3 mmol/l) chez la femme
Glycémie	≥ 1 g/l (5,6 mmol/l)

Fiche de recueil

N°

Aspects sociodemographiques

Age

Sexe : M F

Activité professionnelle : Oui Non Origine géographique Urbaine Rurale

Situation matrimoniale : Marié célibataire veuf divorcé

Aspects épidémiologiques

Diabète : Oui Non Consommation d'alcool: Oui Non

Tabac : Oui Non Indice de masse corporelle

AgHbs: Positive Négative

Les schémas de traitement antirétroviral :

Données paracliniques

Taux de Lt CD4 :

Rapport T4/T8 :

Créatininémie :

Glycémie à jeun

Cholestérol total HDL-c LDL-c Triglycérides

Evènements non classant SIDA :

Décès : Oui Non

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque ! »

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Et par délégation

Le doyen