



**HAL**  
open science

# Analyse du dépistage des comorbidités chez le patient VIH

Vanessa Rio

► **To cite this version:**

Vanessa Rio. Analyse du dépistage des comorbidités chez le patient VIH. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01168623

**HAL Id: dumas-01168623**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168623>**

Submitted on 26 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

**FACULTE DE MEDECINE**

**Analyse du dépistage des comorbidités chez  
le patient VIH**

**THESE**

Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN MEDECINE  
DES de Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2014

par

M<sup>elle</sup> RIO Vanessa

Née le 28/07/1983 à Chambray les Tours

**Jury**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre-Marie Roger

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jacques Durant

Monsieur le Professeur Philippe Hofliger

Monsieur le Professeur Nicolas Mounier

---

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er novembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS
<b>Chef des services administratifs</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel	M. MASSEYEFF René
M. BLAIVE Bruno	M. MATTEI Mathieu
M. BOQUET Patrice	M. MOUIEL Jean
M. BOURGEON André	Mme MYQUEL Martine
M. BOUTTÉ Patrick	M. OLLIER Amédée
M. BRUNETON Jean-Noël	M. ORTONNE Jean-Paul
Mme BUSSIERE François	M. SCHNEIDER Maurice
M. CHATEL Marcel	M. TOUBOL Jacques
M. COUSSEMENT Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. DARCOURT Guy	M. ZIEGLER Gérard
M. DELMONT Jean	
M. DEMARD François	
M. DOLISI Claude	
M. FREYCHET Pierre	
M. GÉRARD Jean-Pierre	
M. GILLET Jean-Yves	
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTEUR Michel	
M. INGLESAKIS Jean-André	
M. LALANNE Claude-Michel	
M. LAMBERT Jean-Claude	
M. LAZDUNSKI Michel	
M. LEFEBVRE Jean-Claude	
M. LE BAS Pierre	
M. LE FICHOUX Yves	
M. LOUBIERE Robert	
M. MARIANI Roger	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth (50.04)	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

M.	BAQUE Patrick	Anatomie – Chirurgie Générale ( 42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Guilia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
(54.04)		
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
(46.01)		
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
(54.04)		
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### M. PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
(46.01)		
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## **MI. PROFESSEURS ASSOCIÉS**

MII.

MIII. M. HOFLIGER Philippe

Médecine Générale

Mme POURRAT Isabelle

Médecine Générale

M. PRENTKI Marc

Biochimie et Biologie Moléculaire

MIV.

## **MV. MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CHATTI Kaouthar

Biophysique et Médecine Nucléaire

M. DARMON David

Médecine Générale

MVI. GARDON Gilles

Médecine Générale

Mme MONNIER Brigitte

Médecine Générale

M. PAPA Michel

Médecine Générale

## **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

MVII. M. BERTRAND François

Médecine Interne

MVIII. M. BROCKER Patrice

Médecine Interne Option Gériatrie

MIX. M. CHEVALLIER Daniel

Urologie

Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella

Médecine Physique et Réadaptation

M. QUARANTA Jean-François

Santé Publique

# Remerciements

---

## Aux membres du jury :

### A Monsieur le Professeur Pierre Marie ROGER :

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Je suis très honorée de votre présence. C'est pour moi un privilège de pouvoir bénéficier de votre savoir et vos conseils. Je tenais à vous remercier sincèrement de m'avoir si bien accueillie durant mes stages dans votre service, de m'avoir ouvert les portes du diplôme complémentaire en infectiologie et, aussi, de me permettre de poursuivre ce projet professionnel. Veuillez croire en mon profond respect et en mon infinie gratitude.

### A Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER :

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury. Je n'ai pas eu le privilège de travailler avec vous mais je tenais à vous remercier pour votre investissement dans notre apprentissage de qualité au sein du département de médecine générale. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

### A Monsieur le Professeur Nicolas MOUNIER :

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites d'être présent, et à l'intérêt que vous portez à ce travail. En espérant que vous le trouverez intéressant. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

### A Monsieur le Docteur Jacques DURANT :

Je suis heureuse et honorée que vous ayez accepté de diriger ce travail. Un long cheminement de 2 ans, parfois fait de routes escarpées, de ralentissements ou de découragements, mais malgré tout, vous avez toujours maintenu le cap. Je vous remercie de m'avoir soutenue et encouragée pour ce travail de thèse. Vous avez toujours fait preuve de patience et d'une grande disponibilité ce qui m'a beaucoup aidée.

Je tenais à vous remercier particulièrement pour votre accompagnement dans mon parcours professionnel. Vous avez participé activement à ma formation, vous m'avez beaucoup appris et m'apprenez encore. Vous répondez à chaque fois présent. Je vous en suis infiniment reconnaissante. C'est pour moi un vrai privilège d'apprendre à vos côtés.



### **A celles et ceux qui ont participé à la réalisation de cette thèse :**

Au service des consultations d'infectiologie pour leur dévouement dans la réalisation de l'étude CO-ADAPT. Un clin d'œil à Thierry et Momo.

Merci à Line, Elisabeth, Anne et Sophie pour avoir relu et corrigé une partie de ce travail.

### **Aux médecins qui ont participé à ma formation :**

**Mes maîtres de stages de médecine générale :** Aux Dr MALATRASI et Dr BOUCHARD qui m'ont initiée à la pratique de ce passionnant et vaste domaine. Ce fut 6 mois riches d'apprentissages médicaux mais aussi humains et qui m'ont permis de conforter mon choix. Je vous remercie sincèrement de m'avoir accueillie dans votre cabinet et de m'avoir enseignée avec autant de patience et de gentillesse votre profession. Une attention particulière au Dr Malatrasi qui a complété ma formation durant les GEASP, deux années de suite.

**Au service d'infectiologie de l'Archet :** Dr CUA, merci de m'avoir initié il y a 3 ans à la pratique de l'infectiologie, avec toi ce fut vraiment simple, et un vrai plaisir de travailler. Dr (K)RISSO, merci pour ta sympathie et tes conseils tout au long des stages. Dr PERBOST, Dr BERNARD, Dr DE SALVADOR, et à tout le reste de l'équipe, merci pour votre apprentissage.

Aux Dr FERRANDO et Dr CEPPI, merci de m'avoir accueillie, et fait confiance pendant ces 6 mois de remplacements dans votre cabinet.

**Aux chefs hospitaliers avec lesquels j'ai aimé travailler durant mon internat et mon externat:** Du Service des urgences de St Roch du Pr LEVRAULT ; De l'Hôpital de Cimiez ; Des services de Réanimation, d'anesthésie, des urgences, de pneumologie et de médecine interne du CHU Ambroise-Paré Pédiatrie ; Des services de pédiatrie et de cardiologie du CHI Poissy ; D'infectiologie et de chirurgie orthopédique du CHU de Garches ; Et enfin de pneumologie et de chirurgie digestive de l'hôpital de Foch. A tous, soyez assurés de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

**A tous le personnel hospitalier** de mes différents terrains de stage : A tous, soyez assurés de mon profond respect et ma sincère reconnaissance. Un clin d'œil particulier à Morgane et Mylène qui répondent, souvent avec la plus grande bienveillance, à mes requêtes.

## **A ma famille : Vous retrouvez est toujours une manière de me ressourcer.**

«La nuit aux ailes noires  
Déposa un œuf né du vent  
Dans le sein du sombre et profond Erèbe  
Et tandis que passaient les saisons,  
Vint celui que tout attendait,  
L'Amour aux ailes d'or étincelantes »  
*Hésiode*

**A mes parents:** A vous deux. Vous avez réussi un sacré challenge, couvant nuit et jours sans relâche ce précieux trésor, vous avez réussi à enchanter notre famille, à créer là où nombreux échouent : une famille vraie, forte de bases solides, et de beaucoup d'amour. Je vous remercie, tout au long de ces 30 ans, de m'avoir accompagnée et aidée à grandir, à murir, à réussir, avec toute la bienveillance, l'ouverture, la douceur et l'amour qui vous caractérisent. Ils ont été un précieux gage de bien-être. Du fond du cœur, merci pour toutes ces merveilleuses choses auxquelles j'ai, ou j'accède encore aujourd'hui grâce à vous. Si j'en suis arrivée là professionnellement, c'est grâce à votre soutien, vos encouragements, votre disponibilité, vos conseils. J'admire ce que vous êtes, et je suis fière d'être votre fille, vous êtes une source d'inspiration quotidienne. Je mesure tous les jours la chance que j'ai de vous avoir à mes coté. Grâce à vous, il ne fait jamais noir. En espérant que ça dure le plus longtemps possible !

**A mon frère et ma sœur,** mes plus vieux compagnons de route, construits ensemble, parfois divergents mais rassemblés par un même socle, une même origine et un amour fraternel fort et puissant. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

- **Amande** : le mot petite sœur, prend tout son sens, je suis vraiment fière de toi, de ton chemin accompli, petit à petit tu œuvres pour ce qui, j'en suis persuadée, sera une vie réussie. (En France ce serait encore mieux car tu risques de beaucoup trop me manquer).

- **Guillaume** fort, charismatique, protecteur, tu réponds présent, même devenu adulte. Merci au frère de m'avoir guidée et épaulée toutes ces années ensemble. Merci au Père pour avoir agrandi notre famille, d'où jailli une force exponentielle vers toujours plus d'amour et de plaisir :

**Maxime** : mon grand suit tes inspirations, n'oublie jamais d'où tu viens. Je serais toujours là pour toi ; **Mathéo**, le plus discret mais le plus sensible et **Cassoune**, ma beauté pétillante : Vous êtes encore jeunes, vous voir grandir et évoluer est, et fut, vraiment une source de bonheur.

A **Ma grand-mère** avec qui j'aimerais passer plus de temps.

A **Valérie** et **Pascal**, c'est toujours un vrai plaisir de partager un moment avec vous.

A **Charles**, c'était vraiment bien d'avoir pu partager cette année avec toi.

A **Sinda** et **Elyess**, encore bienvenus dans la famille.

A **mes grands-parents**, merci de votre soutien céleste, ici on ne vous oublie pas. « Don't Worry, be happy ! »

## A mes amis de Paris, qui me manquent souvent!

A mon top one: Quatre personnes qui j'aime profondément. Après avoir presque tout partagé, je n' imagine pas mon avenir sans vous :

Anne (22/20, une vraiment belle rencontre dans ce périple. Depuis 11 ans on a grandi et muri ensemble, quel chemin parcouru hein ! Du rire aux larmes ! Alors voilà, maintenant, on peut vieillir ensemble. Le meilleur est à venir !) ; Lalou(e) (Toujours présente, attentionnée et motivée, 15 ans d'amitié qui ont filé à tout allure, c'était bien bien !!) ; Dame Béa (la douce, la bienveillante! A tous nos moments partagés, je suis ravie Thérèse !) ; et enfin à mon Camille (my bro !)

Gayrard j'aurais pu être dans le chapitre précédent mais avec toi, on ne sait jamais de quoi demain sera fait !

Aux lu-lu-ches : le Grand Nazzzz (10 ans après « l'étudiante », c'est moi, je penserais bien à toi ce jour-là !), Anna, Nadou, fannaye and co.

A ceux qui m'ont accompagnée durant ce périple: Céline (une P1, des heures passionnantes à refaire le monde et beaucoup beaucoup d'attachement et d'amitié !), Lauranne (je ne citerais pas toutes ces choses qu'on a partagé et qui nous rassemblent, vivement qu'on fête ce cap ensemble : chung moy !), Nico (mon voisin en TP de bio en P1, mon plus vieux copain de ces études, c'est un peu grâce à toi et tes fiches de chimie orga et biostat, si j'en suis là !), Etienne ( merci pour tes petites visites pluri annuelles qui sont toujours une source de plaisir) , Gayome (je lance la boule et je m'éclate !! mais sans toi c'est pas pareil !) , math et broc (votre folie et votre entrain était vraiment légendaire). Et enfin, à bri(a)ce (A ces quelques vagues surfées ensemble : La réa, La D4, l'Asie, et cette arrivée à Nice... la houle était trop forte pour ce dernier challenge. Dommage que l'océan soit parfois si vaste.)

Aux copines parisiennes : Mathilde, Elo, Laeti.

## A mon entourage niçois :

Sophie : Tel Astérix, j'ai failli tomber dans la marmite à mojito croyant aux vertus nutritives de la menthe et du citron, mais tu es venue me conseiller d'essayer le régime ESTRAN ! Et une louche de douceur au déjeuner, quelques pincées de folies le week-end, saupoudrez de découvertes artistiques à volonté, et enfin, une cuillère à soupe de sport... L'essayer, c'est l'adopté. J'ai pu goûter aux joies d'une réelle et profonde amitié. Merci.

Yanus : Chevalier de la table ronde, réalisateur de court métrage, guitariste hors pair de musique indonésienne, animateur de débat, on était prédestiné à devenir ami ! Merci pour ton soutien, ta bienveillance et tes précieux conseils. Tu ferais un super directeur de thèse !

Mylène : Un de mes plus gros pillier niçois. Je suis vraiment heureuse d'avoir croisé ton chemin il y a 5 ans. Qui aurait pu penser qu'une marseillaise au sang chaud deviendrait amie avec une parisienne bobo ! Même toi, ça t'étonne encore. Moi je suis sûre que le lien qui nous unit est solide. Prochaine étape Pékin express?

Nanou : Deux ans de vie ensemble, c'était une vraie bouffée de plaisir. Nice sans toi, ça risque de ne plus être la même ! A la revoyure !

Jess : Redoutable adversaire sur un terrain de tennis, violoncelliste hors pair, mais surtout une co-interne en or, et une vraie amie.

Au reste de la team pasteur avec qui j'ai fait mes premiers, de la haute voltige digne de Koh lanta : Jazz (Je ris encore en pensant à la 1<sup>er</sup> fois ou l'on s'est parlé, et ton baratin sur les bouquins !), Floflo (Le plus gentil des gothique), Yona. Nous sommes des survivants!

**Caisso** (Après que le verseau et le lion aient fini de se toiser et de s'apprivoiser, ils finirent par devenir amis et eurent pleins de moment de rigolades en pagailles!), **Damien** : (sweetie, j'adore tous ces moments passés avec toi depuis 4 ans), **Axel** (D'abord Attiré par un gilet que tu as pris pour une nappe, tu n'as pas pu, ensuite, résister à mon lever de sourcil...et nous voilà à 3 ans de cette rencontre. Tu as été mon briquet à un moment où j'avais vraiment besoin de lumière. Je suis sûre que le départ du bateau est pour bientôt, tu le mérites! ), **Coco** (Allume le barbecue, cette année ça va swinger!), **Monir** (A mon sexy boy préféré, tu es ma rencontre la plus touchante de 2014), **Guigui** (Mine de rien, avec toutes ces années, je sais maintenant comment te faire passer une très mauvaise soirée : Ne rien manger en regardant miss France !) Et enfin, **mon p'tit moineau** (merci d'avoir sauvé mon disque dur, et par son intermédiaire ma thèse, d'une mort certaine, à deux reprises, 1 semaine avant de la rendre !)

### **A mes co-internes :**

**Pr Etienne** (« cachez ce stéto que je ne saurais voir » !! super doc, super mec et super râleur !! Ne change pas c'est comme ça qu'on t'aime !), **Pr Denis** (Tu n'aurais pas trop pris d'orangina rouge ces derniers mois ? on te voit plus ! Et si tu essayais mes patch ?), **Niahl** (Dr House a beaucoup de soucis à se faire !), **Virge** (mon rayon de soleil dans le soleil brumeux de la gynéco-pédiatrie de cannes), et à tous les autres, ainsi que mes co-externes, à qui je souhaite bonne route.

A ceux que je ne vois pas souvent, et surtout à ceux que je ne verrais plus.

Enfin, **aux patients**, dont j'ai croisé le chemin durant ces 10 années, et grâce à qui j'ai beaucoup appris : Tolérants, compréhensifs, battants. Des rencontres qui donnent du sens à mon choix professionnel. Un clin d'œil particulier pour certains, qui ont été mes premiers suivis de patient séropositifs : J'ai été touchée par votre parcours, votre force. Une leçon de vie ! Pas facile de parler de la vie, de la mort, et de l'espoir sans y mettre un peu de soi. Merci de m'avoir fait confiance.

# ABREVIATIONS

---

Ag: Antigènes  
AGUS: Atypies cellulaires Glandulaires de Signification indéterminée  
AHR: Anuscopie de Haute Résolution  
AIN: Anal Intraepithelial Neoplasia  
AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AIT: Accident Ischémique Transitoire  
ALAT: Alanine Amino Transférase  
ANI: Asymptomatic Neurocognitive Impairment  
APRI: Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index  
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs  
ASAT: Aspartate Amino Transférase  
ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance  
ATCD : Antécédent(s)  
ARV : Antirétroviral (aux)  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia  
CIS : Cancer In Situ  
CMV : Cytomégalovirus  
COREVIH : Coordination Régionale de lutte contre l'infection à VIH  
CPa : Cellule Présentatrice d'Antigènes  
CSP : Code de Santé Publique  
CVD : Cardiovascular Disease  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DNID: Diabète Non Insulinodépendant  
DSM: Diagnosis and Statistical Manual of mental disorders  
EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique  
ECG : Electrocardiogramme  
EE : Epreuve d'Effort  
ETT : Echographie Trans-Thoracique  
DOM: Départements d'Outre-Mer  
FDR : Facteur De Risque  
HAND : HIV-Associated Neurocognitive Disorders  
HPV : Human Papillomavirus  
HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes  
HTA : Hypertension Artérielle  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
Ig : Immunoglobulines  
II : Inhibiteur d'Intégrase  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
IP : Inhibiteur de Protéase  
IP/r : Inhibiteur de Protéase boostée par du ritonavir  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique  
IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminal  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IST : Infection Sexuellement Transmissible  
LB : Lymphocyte B  
LT: Lymphocyte T

MDRD: Modification of the Diet of Renal Disease  
MRC: Maladie Rénale Chronique  
NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease  
NASH : Non-Alcoholic steatohepatitis  
ODM : Ostéodensitométrie osseuse  
OR : Odds Ratio  
PBH : Ponction Biopsie Hépatique  
PPS : Projet Personnalisé de Soins  
PVVIH : Patient Vivant avec le Virus d'Immunodéficience Humaine  
RCV : Risque Cardio-Vasculaire  
RR : Risque Relatif  
SF : Score de Framingham  
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise  
SNC : Système Nerveux Central  
TA : Tension Artérielle  
TDM : Tomodensitométrie  
TNC : Troubles Neurocognitifs  
TSAo : Troncs Supra Aortiques  
VHB : Virus de l'Hépatite B  
VHC : Virus de l'Hépatite C  
VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine  
VPP : Valeur Prédictive Positive

# Résumé

---

**Introduction :** La prise en charge de l'infection à VIH est désormais celle d'une maladie au long cours. Bien que les patients porteurs du virus VIH vivent plus longtemps, ils développent plus fréquemment et parfois plus précocement, que dans la population générale, des comorbidités appelées évènements non classant SIDA. Malgré la prévalence élevée de ces comorbidités et la surexposition à de nombreux facteurs de risque, peu de données sont disponibles sur le dépistage des comorbidités chez le PVVIH.

**Objectif :** Le but de cette étude est d'analyser les différents facteurs de risque par un questionnaire (patient et médecin) et d'évaluer le dépistage des différentes comorbidités liées au virus VIH.

**Matériel et méthodes :** Les patients inclus dans cette étude sont issus de la cohorte Co-ADAPT. Elle intègre des patients à risque de comorbidités (âgés de plus de 40 ans) contrôlés sur le plan virologique avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml. Différents algorithmes, créés sur la base des recommandations françaises et européennes, tenant compte des différents facteurs de risque de comorbidités, permettent de calculer des scores de risque, de définir des indications de consultations ou de bilans pour chacune des comorbidités et, d'unifier ces recommandations au sein d'une démarche globale définie par un Projet Personnalisé de Soins. Sept comorbidités ont été retenues pour l'étude: cardiovasculaire, osseuse, dépression, troubles neurocognitifs, rénale, néoplasique (cancers viro-induits par l'HPV) et fibrose hépatique.

**Résultats :** 328 patients ont été inclus, 74.3% sont des hommes, 99.3% des patients reçoivent un traitement antirétroviral, 15.3% sont co-infectés par le VHC et 2.7% par le VHB. Les comorbidités les plus fréquemment observées sont : la dépression (36.7%), la fibrose hépatique (20%), l'ostéoporose (17.9%), les pathologies cardiovasculaires (12.5%), les cancers non liés au VIH (11.7%) puis les troubles cognitifs (11.6%) et l'insuffisance rénale chronique (2.1%). Le taux de couverture moyen en matière de dépistage est de 49.3% .Il varie de 32.8% à 88.6% selon les comorbidités. On observe que seule la prise en charge du dépistage du cancer du col de l'utérus est optimale. Un ratio CD4/CD8 bas < 0.75 est corrélé de manière significative au nombre de facteurs de risque (cardiovasculaires, d'ostéoporose, rénaux, métabolique) mais pas au nombre de comorbidités.

**Conclusion :** Le nombre important de facteurs de risque et la complexité de certains consensus rendent la gestion des comorbidités difficile à appliquer dans le suivi clinique des PVVIH. Le PPS est un outil informatisé simple qui permettrait, à partir d'un questionnaire, d'améliorer et d'analyser de manière plus globale la prise en charge de ces comorbidités liées au VIH.

# INTRODUCTION :

## Contexte Actuel:

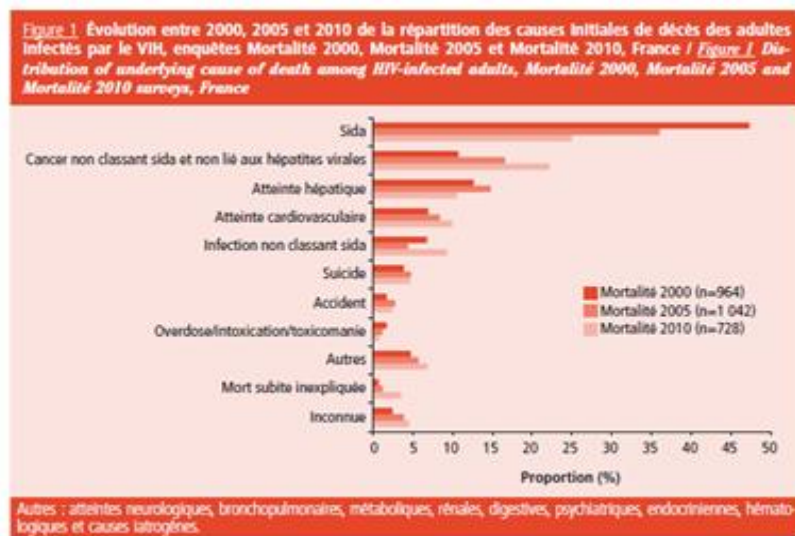
En France, en 2011, on estime qu'environ 152 000 personnes vivent avec le VIH (PVVIH), dont 28 800 (IC : 19 100-36 700) personnes infectées ignorant leur séropositivité<sup>1</sup>. Avec une incidence de 6 372 nouveaux cas par an en France et DOM en 2012 (constant depuis 2008), le nombre de PVVIH continue de croître<sup>2</sup>.

Depuis la découverte du VIH en 1983, la prise en charge des patients n'a jamais cessé de s'améliorer et des progrès importants ont été réalisés. Actuellement, 93 % des PVVIH reçoivent un traitement antirétroviral, 85.5% ont une charge virale indétectable (<50 copies/ml) et 56.7% ont un taux de CD4>500/mm<sup>3</sup>.<sup>3,4</sup>

En effet, l'apparition de la trithérapie en 1996 a révolutionné considérablement la vie des patients. Progressivement, l'efficacité thérapeutique a permis de contrôler l'état immunovirologique et de prolonger considérablement leur espérance de vie<sup>5,6,7</sup>. Récemment, plusieurs études suggèrent que l'espérance de vie attendue d'un patient débutant son traitement à plus de 350 CD4 et contrôlé sur le plan virologique, serait quasi identique à celle de la population<sup>8,9</sup>. Mais Globalement, même si la mortalité a chuté<sup>10,11</sup>, elle reste à ce jour supérieure à celle de la population générale<sup>12</sup>.

En France, en 2010, les pathologies liées au SIDA ne représentaient plus que ¼ des causes de décès du PVVIH contre 36% en 2005 et 47% en 2000<sup>13</sup>. Le taux de mortalité dû aux comorbidités est donc

devenu supérieur à la mortalité liée au SIDA.



Les événements non liés au SIDA sont donc au premier rang des causes de mortalité chez le PVVIH, avec en tête les cancers non classant Sida et non liés aux hépatites virales, suivi des atteintes hépatiques et en troisième position les pathologies cardiovasculaires.

(13) Morlat Ph. Et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000.

Il s'agit d'une population vieillissante, ayant accès aux ARV de plus en plus performants, permettant un meilleur contrôle immunovirologique et donc laissant moins de place au stade SIDA en matière de morbi-mortalité. Mais ce constat n'explique qu'en partie la surmortalité par rapport à la population générale.

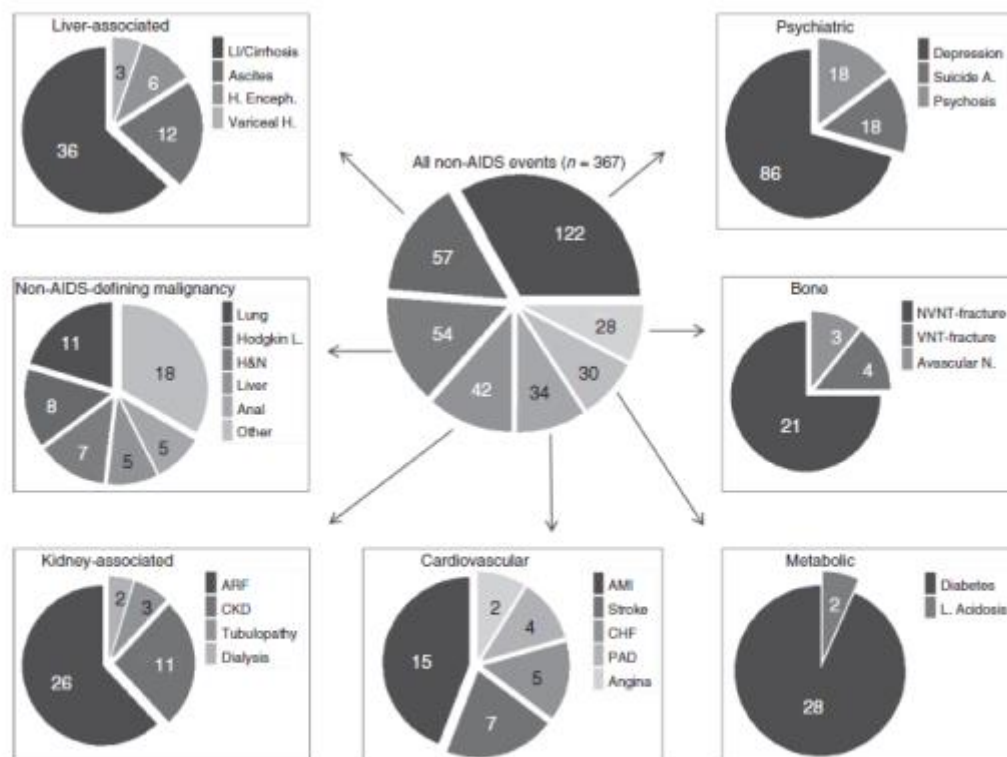
En effet, plusieurs études ont montré que les PVVIH développent plus précocement et plus fréquemment des problèmes de santé par rapport à la population générale, appelés événements non



classant SIDA (NAE) ou comorbidités <sup>14</sup>. Ils vont jouer sur le taux de mortalité et par ricochet sur l'espérance et la qualité de vie des PVVIH.

Ces comorbidités affectent plusieurs domaines :

- Le système cardio-vasculaire : Maladie athéromateuse et ses conséquences (IDM, AVC, HTA, AOMI ...etc.)
- Les cancers non liés au SIDA: lymphomes, cancers HPV induits, pulmonaires...etc.
- Métabolique : diabète, dyslipidémie, syndrome métabolique, lipodystrophie.
- Neurologique : Troubles neurocognitifs et troubles psychiatriques (syndrome dépressif, trouble de l'humeur).
- Hépatique : la fibrose hépatique liée aux co-infections (VHC, VHB) et à la NAFLD.
- Rénal : maladie rénale chronique (MRC).
- Osseux : l'ostéoporose et le risque de fracture.



**Fig. 1. Frequency of non-AIDS events.** AMI, acute myocardial infarction; ARF, acute renal failure; Avascular N., avascular necrosis of the bone; CHF, congestive heart failure; CKD, chronic kidney disease; H. Enceph., hepatic encephalopathy; Hodgkin L., Hodgkin lymphoma; H&N, head and neck; L. Acidosis, lactic acidosis; LI/Cirrhosis, liver insufficiency/cirrhosis; NVNT fracture, nonvertebral nontraumatic fracture; PAD, peripheral arterial disease; Suicide A., suicide attempt; Variceal H., variceal hemorrhage; VNT fracture, vertebral nontraumatic fracture.

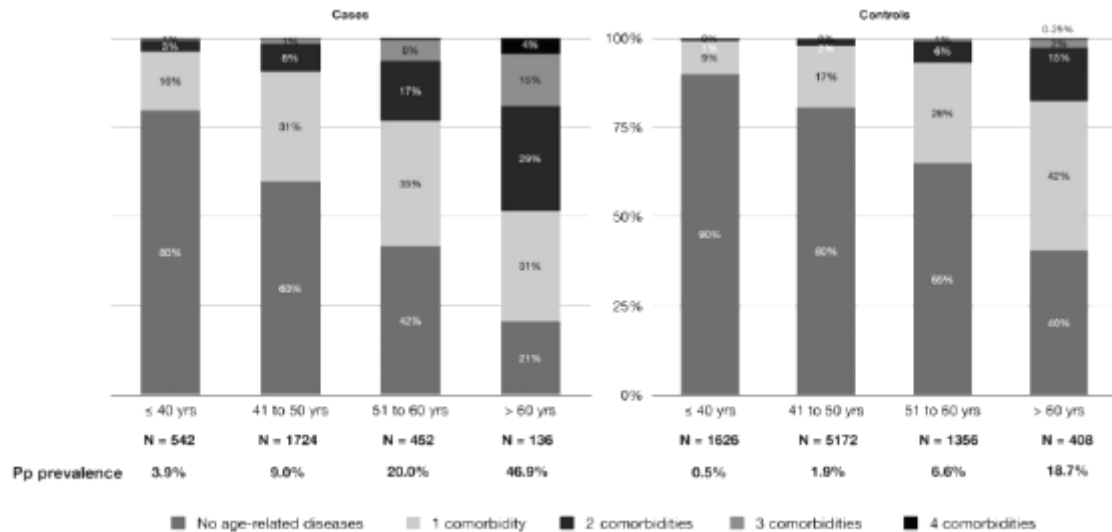
(15) Masià M et al. Risk, predictors and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy.

Leur incidence est estimée à 1 à 2 pour 100 personnes par année. Elles sont représentées à plus de 80% par les comorbidités psychiatriques, hépatiques et les cancers non classant SIDA <sup>15</sup>. Ce chiffre varie en fonction des caractéristiques des patients, du niveau d'immunodépression, de l'âge et de la prise d'un traitement antirétroviral.

Il est important de bien différencier les événements sévères avec un risque de mortalité élevé, comme les cancers ou les atteintes cardio-vasculaires, et les autres comorbidités ayant un impact plus réduit

sur la mortalité, comme l'ostéoporose ou les troubles cognitifs, mais avec des conséquences sur la qualité de vie.

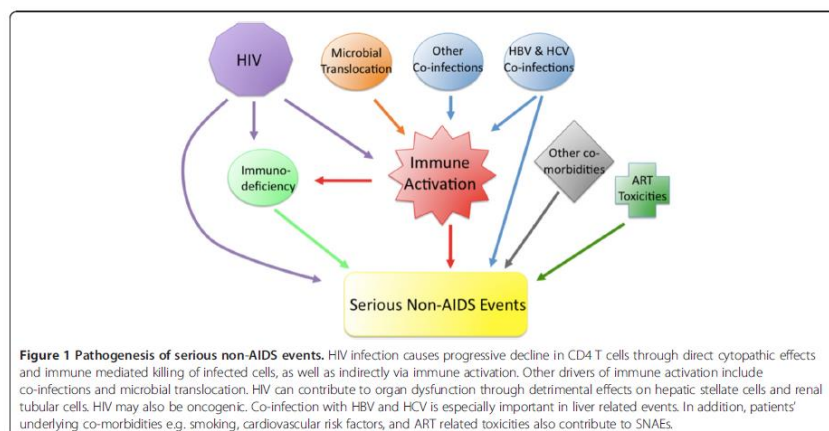
Une étude récente comparant le nombre de comorbidités (diabète, cardio-vasculaire, ostéoporose, atteinte rénale) de la population infectée par le VIH et de la population générale, appariée sur l'âge et le sexe, montre que les patients VIH âgés de 41-50 ans ont la même prévalence de comorbidités que les témoins âgés de 51-60 ans. Ces comorbidités surviennent environ 10 ans plus tôt que dans la population générale <sup>16</sup>.



(16) Guaraldi G et al. Premature age related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population.

Une étude de cohorte danoise a observé une mortalité associée au nombre de comorbidités et un risque de décès à un an, deux fois plus important chez les PVVIH que dans la population générale, dès lors que plus de trois comorbidités sont constatées. <sup>17</sup>

La physiopathologie, d'origine multifactorielle, est en partie expliquée par une activation immunitaire et un état inflammatoire chronique entretenu par le VIH, aggravée par la toxicité des ARV ainsi que par certaines co-infections virales et aussi favorisée par la translocation bactérienne. Ces éléments contribuent, en plus des facteurs de risque traditionnels, à l'apparition des comorbidités <sup>18,19</sup>.



Denise C Hsu (18): Immunopathogenesis and interventional strategies.

Cette activation immune entraîne des perturbations de l'immunité innée et adaptative plus précocement lors de l'infection à VIH avec une diminution de l'expression des CD8+CD28- et de la prolifération des lymphocytes T, et un raccourcissement des télomères<sup>20,21</sup>. Cette dysrégulation appelée « inflammaging » par les américains, entraînent une inflammation chronique avec une production de cytokines pro-inflammatoires (IL6, CRP, D-dimères, TNFα), ainsi qu'un vieillissement prématuré. Elle est induite par :

- Le VIH:
  - Les PVVIH ont des marqueurs d'activation et d'apoptose élevés au niveau des Lymphocytes B, T et monocytes, témoins d'une activation immune et responsables d'une production de cytokines (TNFα, IL-6)<sup>22,23</sup>.
  - Certaines études chez le PVVIH « élite contrôleurs » (définis comme des patients VIH, naïfs, avec spontanément une charge virale indétectable), appariés sur les facteurs de risque traditionnels, montrent une plus forte proportion d'athérome que dans la population générale, liée à une activation immune et un état inflammatoire chronique.<sup>24,25</sup>
- La translocation bactérienne : Au cours de la primo-infection, il existe une perte d'intégrité de la muqueuse intestinale qui entraîne une translocation de bactéries entretenant l'inflammation chronique<sup>26</sup>. Les patients VIH ont des taux de lipopolysaccharides (produits de dégradation des bactéries) élevés dans le sang. C'est un marqueur prédictif de mortalité, indépendant du taux de CD4 ou de la charge virale.<sup>27</sup>
- La co-infection avec le Cytomégalo virus (CMV) : La présence d'anticorps IgG-CMV chez les PVVIH asymptomatiques et traités, est associée à une activation du système immunitaire (CD8CD38 activés)<sup>28</sup>.

D'autres facteurs contribuent à la majoration des comorbidités :

- La toxicité des antirétroviraux (ARV) : certains ARV ne sont pas sans conséquence sur l'organisme.
  - L'exposition cumulée aux inhibiteurs de protéase (IP) augmente le risque d'IDM, variable d'une étude à l'autre (Risque relatif 1.15<sup>29</sup> ou 2.13<sup>30</sup> par année d'exposition).
  - Ces études concernent principalement l'Indinavir et le Lopinavir. Les IP de dernière génération sont encore peu étudiés.
  - L'exposition à l'Indinavir, à l'Atazanavir (par la production de lithiases) et au Ténofovir (tubulopathie proximal voire syndrome de Fanconi) sont des facteurs de risque reconnus de maladie rénale chronique.
  - L'utilisation de la Stavudine et la Zidovudine est un facteur de risque majeur de l'apparition d'une lipodystrophie. A moindre échelle, certains ARV comme les IP ou l'Efavirenz favorisent l'accumulation de tissu adipeux abdominal, tronculaire et cervical et sont susceptibles de majorer ou d'entretenir une lipodystrophie.
  - Toutes les classes ARV sont susceptibles de modifier les paramètres lipidiques, sauf la Névirapine qui a un profil favorable ainsi que l'Etravirine et la Rilpivirine qui ont un profil neutre.
  - Par le biais de la toxicité mitochondriale, certains ARV (et notamment les inhibiteurs non nucléosidiques (INTI)) induisent une stéatose hépatique et une NASH.

- La classe des INNTI est reconnue pour favoriser la survenue d'un syndrome dépressif ou de faire décompenser un état psychotique. C'est le cas reconnu de l'Efavirenz.
- Les facteurs de risque:
  - Les facteurs de risque traditionnels comme le tabac, l'alcool, les troubles métaboliques (dyslipidémies, syndrome métabolique, diabète), dont l'impact majeur sur le développement des comorbidités est reconnu depuis longtemps, sont plus fréquents dans la population VIH que la population générale<sup>31</sup>. Les taux retrouvés sont pour le tabac 38% vs 18%, l'HTA 21% vs 16%, le diabète 12% vs 7% et la dyslipidémie 23% vs 18%.<sup>32, 33, 3</sup>
  - Les conduites addictives sont plus fréquentes chez les PVVIH que dans la population générale. Dans l'enquête Vespa 2<sup>3</sup>, 27% présentaient une consommation d'alcool à risque, 3.6% avaient consommé des opiacés les 12 derniers mois (14.1% de stimulants dont 4.4% de cocaïne). Il a été montré que l'usage de substances toxiques diminue le rapport CD4/CD8 (marqueur de l'activation immune et de l'inflammation)<sup>34</sup>. La consommation d'alcool est corrélée à une augmentation de l'IL-6 (marqueur de l'inflammation)<sup>35</sup>.
  - Entre 16.5% et 19% (selon les études) des patients sont co-infectés par le VHC.<sup>3,4</sup> La prévalence d'une infection VHB active était de 7% en 2004. (36) Les co-infections VHC, VHB intègrent les facteurs de risque de nombreuses comorbidités.

Au total, la surexposition aux facteurs de risque traditionnels n'explique que partiellement la morbidité observée chez les PVVIH. Il existe une conséquence directe du VIH, par le biais d'une activation immunitaire, et indirecte par l'intermédiaire de la translocation bactérienne et par l'exposition aux ARV. Ce sont des effets collatéraux de l'infection au VIH. L'ensemble entraîne un état inflammatoire chronique expliquant l'apparition des comorbidités de manière plus fréquente dans cette population.

### Les perspectives :

En 2015, 50% des américains atteints de VIH auront plus de 50 ans<sup>37</sup>.

Malgré la prévalence élevée de ces comorbidités et la surexposition de facteurs de risque chez les PVVIH, peu de données sont disponibles sur l'analyse de leur prise en charge ; cependant leur dépistage permettrait de diminuer la morbi-mortalité liée aux comorbidités.

Dans les pays occidentaux, la prise en charge du PVVIH future s'orientera principalement sur le dépistage de ces comorbidités.

Même si le dépistage des comorbidités est bien codifié dans la population générale, il existe des singularités chez les PVVIH qui donnent lieu à une stratégie de dépistage différente de celle de la population générale.

La prise en charge de ces patients s'inscrit maintenant dans une logique à long terme. L'évolution du VIH est considérée comme une pathologie chronique. Le médecin généraliste est amené à avoir un rôle central dans la prise en charge de ces comorbidités, comme c'est déjà le cas dans la majorité de pathologies chroniques, à l'image du diabète.

Alors que 98% des patients déclarent bénéficier d'un suivi hospitalier<sup>4</sup>, le rapport Morlat 2013 souligne que « même si aujourd'hui le suivi médical est assuré à l'hôpital majoritairement, il convient de faire évoluer cette situation vers un partage plus équilibré avec la ville, comme c'est déjà le cas dans bon nombre de pathologies chroniques »<sup>38</sup>.

En 2009, le consensus formalisé sur « la prise en charge de l'infection par le VIH en médecine de ville et en médecine générale » délimitait le rôle du médecin généraliste aux missions primaires (prévention principalement de la contamination et mise à jour des vaccinations) et, selon sa volonté d'investissement, aux missions avancées intégrant l'évaluation clinique et paraclinique de la maladie<sup>39</sup>.

Dans ce sens, le rapport Morlat fait état que « le dépistage et la prise en charge de la plupart des comorbidités associées au VIH relèvent du champ de compétence de la médecine générale. » La prise en charge du patient VIH s'inscrit donc dans une approche globale, indissociable d'une coopération pluridisciplinaire. Un défaut de dépistage de ces comorbidités pourrait renverser la tendance ascensionnelle de la courbe de l'espérance de vie des PPVIH.

L'étude de cette thèse se propose d'analyser le dépistage des comorbidités à partir d'une cohorte de patients VIH de l'hôpital l'Archet de Nice.

# Matériel et Méthodes :

---

Il s'agit d'une étude transversale, d'observation et de description, utilisant le matériel de l'étude CO-ADAPT, menée dans le service de maladies infectieuses de l'ARCHET à Nice depuis Juillet 2013. Les détails de l'étude CO-ADAPT sont en annexe 1.

## A. Les objectifs :

Le but principal de cette thèse est l'analyse du dépistage des comorbidités chez le patient VIH.

En deuxième objectif, cette étude permet de :

- Décrire la population VIH niçoise en termes de prévalence de facteurs de risque et de comorbidités.
- D'étudier la place de la médecine de ville en relais dans ce contexte de prévention primaire chez le PVVIH.

## B. La population :

La population cible de cette étude est définie par l'étude CO-ADAPT. Il s'agit de la file active des consultations de virologie de l'Hôpital de l'Archet à Nice.

Les critères d'inclusion sont :

- Patients infectés par le VIH-1
- Age  $\geq$  à 40 ans,
- Patients < 40 ans mais ayant pris plus de 10 ans de traitement ARV,
- Patients contrôlés virologiquement définis par une charge virale < 400 copies/ml.

Les critères d'exclusion sont :

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes vulnérables selon l'article L.1121-6 du code de santé publique (CSP)
- Personnes dans l'incapacité de donner leur consentement selon l'article L.1121-8 du CSP
- Patients présentant une infection opportuniste en cours de traitement curatif
- Patients infectés par le VIH-2
- Refus de participation ou retrait du consentement éclairé par le patient.

## C. Recueil de données :

L'étude a débuté en Juillet 2013. Les patients ont été inclus de manière aléatoire au moment de leur consultation trimestrielle ou semestrielle avec le médecin spécialiste de l'hôpital l'Archet, selon les critères de l'étude CO-ADAPT et après avoir signé le consentement éclairé.

Les informations ont été recueillies par le biais de deux questionnaires :

- Un auto-questionnaire déclaratif, rempli par le patient, aidé par un infirmier si besoin avant la consultation avec le médecin référent VIH. [Annexe 2]
- Un questionnaire médical rempli par le médecin référent VIH du patient au moment de la consultation (Annexe 2).

Chaque questionnaire renseigne les facteurs de risque de chacune des comorbidités ainsi que les antécédents de ces dernières. Ces facteurs de risque correspondent à ceux décrits principalement dans les recommandations de pratique de la population générale et les recommandations plus spécifiques

de la population infectée par le VIH. Ils ont parfois été complétés par des données de la littérature en l'absence de consensus. L'ensemble étant décrit au chapitre D.

Chacun des questionnaires a été corrigé à deux reprises. Une première fois par un médecin, complétant les données manquantes grâce aux bases de données Nadis et Clinicom, et une deuxième fois, par une assistante de recherche clinique. Les données ont ensuite été saisies et stockées sur le logiciel File Maker advanced pro V12. Les données ont été enregistrées dans un deuxième temps dans une base de données afin d'être analysées.

Un bilan biologique initial a été réalisé dans un délai de trois mois suivant le remplissage du questionnaire. [Annexe 4].

Nous avons décidé d'inclure les 328 premiers patients de l'étude CO-ADAPT.

## **D. Les algorithmes de dépistage :**

Il existe 47 algorithmes construits à partir des recommandations de groupe d'experts français et européens dans la prise en charge du VIH<sup>38,40</sup> et définissant chacune des comorbidités. Il en existe quatre types différents :

- Algorithmes de diagnostics
- Algorithmes de calcul de score
- Algorithmes de prescriptions d'examens ou de consultations
- Algorithmes de prescriptions thérapeutiques.

Dans cette étude, pour l'analyse du dépistage des comorbidités, nous nous servons essentiellement des algorithmes de diagnostics et de prescriptions d'examens ou de consultations, regroupés au sein de l'annexe 3. Les bases sur lesquelles sont construites les algorithmes, sont détaillées pour chacune des comorbidités dans la partie qui suit.

Chacun des algorithmes fonctionne comme une suite hiérarchisée de formule. Une formule est constituée d'un ensemble critères biologiques ou cliniques déterminant une recommandation. Au sein d'un algorithme, il y a autant de formules que de recommandations. Le logiciel cherche et extrait dans l'ensemble des données de la première formule puis, il passe à la deuxième condition, et ainsi de suite jusqu'à la dernière étape qui indiquera « non évaluable » si aucune des propositions précédentes n'est validé. L'ordre et le choix dans lequel sont placés les formules, est donc un élément prépondérant dans l'obtention des résultats.

### **1. La Comorbidité cardio-vasculaire :**

- *Définition des comorbidités cardio-vasculaires : <sup>41</sup>*

Le terme comorbidité cardio-vasculaire regroupe différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose infra-clinique et responsable de mort prématurée :

- Les maladies coronaires : Infarctus du myocarde , angor instable, angor d'effort, mort subite.
- Les accidents vasculaires cérébraux: hémorragiques ou ischémiques, transitoires ou constitués.

- Les atteintes vasculaires périphériques : artérite oblitérante des membres inférieurs, anévrisme aortique, insuffisance rénale par néphro-angiosclérose, sténose des troncs supéro-aortique (TSAo).

- **Les facteurs de risque :**

- Similaires à ceux de la population Générale : <sup>41, 42</sup>
  - Homme  $\geq$  50ans
  - Femme  $\geq$  60 ans
  - ATCD familiaux de maladie(s) coronaire(s) précoce(s) : IDM ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou parent(s) du premier degré de sexe masculin et/ou avant l'âge de 65 ans chez la mère ou parent(s) du premier degré de sexe féminin.
  - Tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans
  - Hypertension artérielle permanente traitée ou non : Objectif de TA < 140/90 ou <130/80 si diabète ou IRC
  - Diabète
  - HDL- cholestérol < 0.40g/l quel que soit le sexe
  - LDL- cholestérol > 1.60g/l
- Facteurs de risque propres au PPVIH : <sup>38</sup>
  - Charge virale détectable ou non contrôlée <sup>43, 44</sup>
  - Nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup> <sup>43, 45</sup>
  - CD8 > 800/mm<sup>3</sup> <sup>43, 44</sup>
  - Exposition cumulée > 10 ans aux Inhibiteur de Protéase \* <sup>29, 30, 33</sup>

\*IP de première génération (Indinavir, Lopinavir). Les études n'ont pas montré de lien avec l'Atazanavir ou le Darunavir, IP à ce jour le plus utilisées.

Le virus VIH même est reconnu comme un facteur de risque indépendant d'athérosclérose. Une réplication virale est un FDR cardiovasculaire. Les facteurs, identifiés comme étant à risque indépendant d'athérosclérose sont le nadir de CD4 bas, un taux de CD8 > 800, un ratio CD4/CD8 bas, un ARN-VIH > 50 copies. <sup>43, 44</sup>

Lichenstein et al., en étudiant le RCV en fonction du taux de CD4, a observé un risque relatif (RR) de 1.58 (95% IC 1.09-2.30), et de 1.28 (95% IC 0.81-2.02) chez des PVVIH avec des taux de CD4 < 350/mm<sup>3</sup>, en comparant respectivement, avec ceux ayant des taux de CD4 compris entre 350-500 et ceux > 500/mm<sup>3</sup>, suggérant que le RCV augmente avec des taux bas de CD4 <sup>45</sup>.

- Facteur protecteur : HDL cholestérol  $\geq$  0.60g/l

- **Les niveaux de risque :** <sup>42</sup>

Plusieurs scores existent pour définir le niveau de risque.

Actuellement, l'utilisation de SCORE<sup>42</sup> est recommandée pour l'analyse la population générale.

Nous avons décidé dans cette étude, d'évaluer le niveau de risque cardio-vasculaire à partir du score de Framingham (SF) recommandé par les groupes d'experts du VIH français et européens <sup>38, 40</sup>.

Il est déjà utilisé dans d'autres études <sup>46</sup>.



Il évalue le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire à 10 ans et est défini de la manière suivante : <sup>47</sup>

- Haut niveau de risque cardio-vasculaire : SF >20%
- Niveau de risque moyen : 10>SF>20%
- Niveau de risque modéré : 5%>SF>10%
- Niveau de risque Bas : 5%< SF

• **Les recommandations de dépistage :**

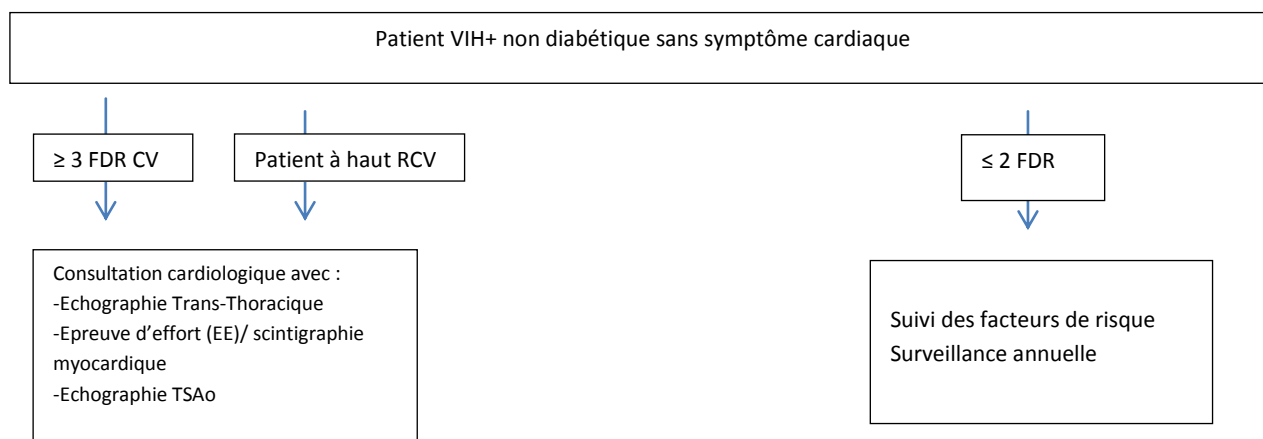
➤ La consultation cardiologique :

Les indications de la consultation de cardiologie reposent sur les niveaux de risque exposés ci-dessous. Les bases sont les recommandations du rapport Morlat <sup>38</sup> et celles concernant de la population générale <sup>42</sup>.

Situation clinique	Recommandations de l'algorithme
-Patient en prévention secondaire -Patient diabétique	Surveillance annuelle recommandée
-Patient à Haut RCV -Patient à risque RCV moyen de plus de 50 ans et/ ou aux ATCD familiaux cardio-vasculaire	Consultation de cardiologie recommandée
-Patient à RCV moyen isolé	Surveillance des FDR
- Patient à RCV faible et modéré	Pas d'indication

➤ Les examens complémentaires : <sup>38</sup>

Les indications d'examens complémentaires reposent sur le nombre de facteurs de risque.



La mesure de l'épaisseur de l'intima au niveau des carotides est une méthode non invasive simple pour évaluer l'inflammation artérielle et ainsi la progression de l'athérosclérose <sup>48,49</sup>. Dans la population générale, il est recommandé de réaliser une échographie TSAo à partir du niveau de RCV moyen. En plus de permettre de faire un bilan sur l'étendue de l'athérosclérose, l'échographie TSAo permet de mesurer l'épaisseur intima média, dont le seuil pathologique >0.9 mm est associé à une augmentation du RCV et permet de modifier la prise en charge du patient <sup>42</sup>.

La scintigraphie myocardique serait un examen de dépistage pertinent dans la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse avec une VPP de 100% chez les patients de plus de 50 ans.<sup>50</sup>

## 2. Comorbidité Osseuse :

Dans cette étude, la comorbidité osseuse dépistée concerne essentiellement l'ostéoporose.

- **Définition et moyen de dépistage :**

L'ostéoporose correspond à une plus faible résistance osseuse, témoin d'une diminution de la densité minérale osseuse mesurée grâce à l'ostéodensitométrie, exprimé en unités d'écart type (DS) :

- T-score  $\leq -2.5$  DS : Ostéoporose (valeurs proposées par l'OMS)
- $-2.5$  DS  $<$  T-score  $<$   $-1$  DS : Ostéopénie
- Un T-score  $>$   $-1$  DS : Normal.

- **Les facteurs de risque :**

- Communs à la population générale :<sup>51</sup>

- Corticothérapie systémique en cours, prescrite pour une durée  $\geq 3$  mois consécutifs, à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour
- ATCD documenté d'hypogonadisme prolongé
- IMC  $< 18$  kg/m<sup>2</sup>
- ATCD de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents de 1<sup>er</sup> degré
- ATCD personnels de fracture de fragilité
- Ménopause, carence en testostérone
- Faible activité physique
- Carence en vitamine D
- Tabagisme actif
- Alcoolisme chronique.

- Chez le PVVIH :<sup>38</sup>

Nous avons regroupé au sein de la détermination « **facteur de risque d'ostéoporose** » les éléments suivants :

- ATCD familiaux de fracture de la hanche,
- ATCD personnels de fracture de fragilité,
- Prise de cortisone selon les critères ci-dessus.
- Tabagisme<sup>58</sup>
- Alcoolisme chronique<sup>52</sup>
- **Nadir CD4  $<$  200 ou taux bas de CD4**<sup>52, 58</sup>
- **Co-infection VHC**<sup>52, 53</sup>
- **Prise de Ténofovir**<sup>54, 55</sup>

**FDR propres au VIH**

Le risque est 2.9 fois plus important chez les patients qui consomment de l'alcool et 3.6 chez ceux qui ont une coinfection VHC<sup>52, 53</sup>.

L'exposition cumulée au ténofovir est un facteur de risque indépendant de fractures ostéoporotiques<sup>54, 55</sup>.

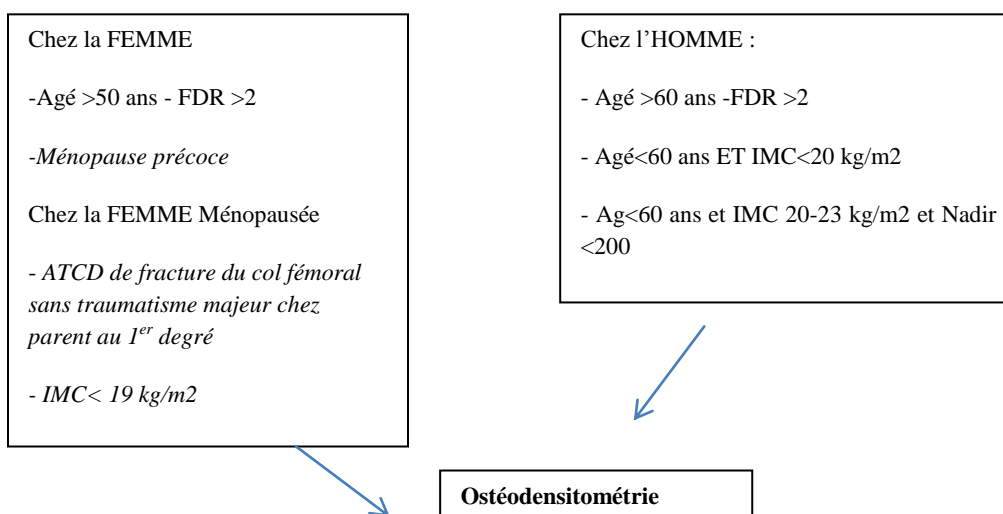
Un IMC bas < 18kg/m<sup>2</sup> est retrouvé comme un facteur de risque majeur de baisse de la densité minérale osseuse<sup>55,57</sup>. Il serait responsable de 3.63 fois plus de risque de fracture ostéoporotique chez le PPVIH<sup>56</sup>.

Le taux bas de CD4<sup>52</sup> et le nadir CD4 sont associés à la survenue d'ostéopénie et d'ostéoporose.<sup>58</sup>

Le seuil de 3 facteurs de risque a été fixé arbitrairement. Les autres facteurs de risque sont associés selon des indications précises au sein de l'algorithme. L'antécédent d'hypogonadisme n'a pas été recherché et donc n'apparaît dans les indications ni dans le questionnaire.

• **Algorithme de dépistage:**

➤ Les indications de l'Ostéodensitométrie (ODM): (52, 38)



A partir du rapport Morlat, quelques particularités sont intégrées :

- le tabagisme actif et l'alcoolisme chronique ont été ajoutés dans les indications comme c'est le cas dans les recommandations canadiennes dans la population générale.
- Les ATCD personnels de fracture et la prise de corticothérapie ont été intégrés au nombre de FDR>2 nécessaire à l'indication.

➤ Les indications de l'algorithme « consultation rhumatologique » :

Situation clinique	Recommandations de l'algorithme
Patients atteints d'ostéoporose	Consultation de rhumatologie
Patients atteints d'ostéopénie	Contrôle des FDR, conseils diététiques vitamino-calciques
ODM non réalisée ou non renseignée	Vérifier Indications de ODM
ODM normale	Pas d'indication

La Consultation de rhumatologie permet d'évaluer l'indication du traitement et d'organiser le suivi.

### 3. Comorbidité hépatique :

La comorbidité hépatique explorée essentiellement dans cette étude est la fibrose hépatique

- ***La stéatose hépatique: Facteur de risque de Fibrose***

- Définition :

La stéatose hépatique est une accumulation de lipides, principalement de triglycérides.

- Les facteurs de risque de stéatose hépatique: <sup>62, 63, 67</sup>

- Le syndrome métabolique est défini par la fédération internationale du diabète <sup>61</sup>, par la présence d'au moins 3 des critères suivant :
  - Tour de taille (TT) > ou égal à 94cm chez l'homme et 80 cm chez la femme. Si l'IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.Nb : Chaque groupe ethnique présente une valeur spécifique du TT. Dans l'étude nous avons choisi de considérer essentiellement le groupe «Europoides »
  - Taux de Triglycérides >1.5 g/dl
  - HDL <0.5g/dl chez la femme et 0.4g/dl chez l'homme
  - TA systolique > à 130 ou TA diastolique > 85 ou traitement contre l'HTA
  - Glycémie > ou égal à 1g/dl
- ASAT/ALAT < 1
- La lipodystrophie <sup>64</sup>  
Certains ARV : la zidovudine et la stavudine. <sup>68</sup>

Les facteurs de risque reconnus comme étant les plus impliqués dans l'apparition de la stéatose hépatique sont : l'obésité, le diabète de type 2 et les dyslipidémies (intégrant le syndrome métabolique), l'exposition aux ARV, une charge virale détectable, la co-infection VHC (génotype 3) <sup>65, 66</sup>.

Globalement, il est démontré que l'exposition aux NRTI est un facteur de risque de stéatose hépatique et que le risque augmente de 11% pour chaque année d'exposition <sup>67</sup>

Nous avons retenu essentiellement Stavudine, Zidovudine et Didanosine. <sup>68</sup>

La recherche d'une stéatose hépatique est recommandée chez tous les patients présentant des troubles métaboliques ou une élévation inexplicée des transaminases <sup>38</sup>. Le nombre de facteurs de risque  $\geq 3$ , utilisé dans l'algorithme de l'échographie abdominale, a été fixé arbitrairement.

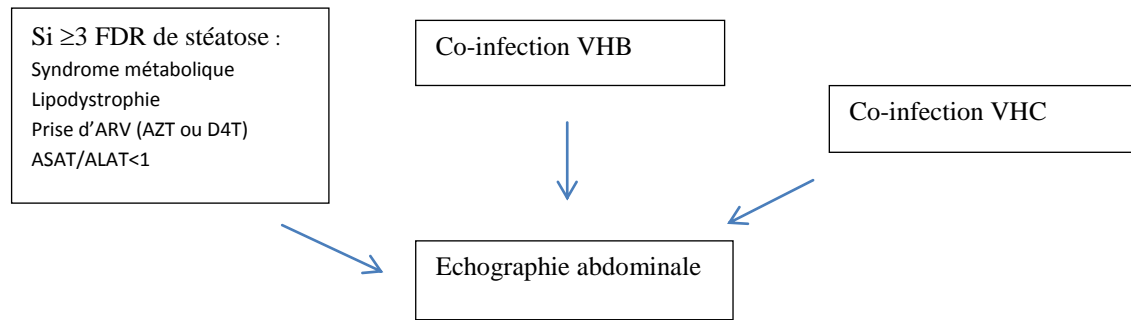
- Le moyen de diagnostic :

Seule l'échographie abdominale est utilisée dans cette étude. Il s'agit d'un examen peu coûteux et non invasif, utile en première intention. Sur le plan de l'imagerie, l'IRM hépatique est plus sensible que l'échographie abdominale pour faire le diagnostic.

- ***La co-infection VHC et/ou VHB :***

La surveillance des patients co-infectés repose sur la pratique d'une échographie au moins annuellement, semestriellement au stade de fibrose F3 et trimestriellement en cas de cirrhose, avec l'utilisation conjointe des marqueurs non invasifs (Fibroscan et Fibrotest). L'objectif est de dépister la survenue des complications et/ou une progression vers la fibrose <sup>38</sup>.

▪ Algorithme de la prescription de l'échographie hépatique :



• **La fibrose hépatique :**

▪ Définition des stades de fibrose hépatique :

- stade F1 : fibrose légère,
- stade F2 : fibrose modérée,
- stade F3 : fibrose sévère
- stade F4 : cirrhose

▪ Les facteurs de risque de fibrose : <sup>69, 70, 71, 72</sup>

- Age >50 ans
- IMC >30kg/m<sup>2</sup> <sup>69, 72</sup>
- Diabète <sup>69, 72</sup>
- ASAT/ALAT<1 ou ALAT>82
- Stéatose hépatique <sup>70</sup>
- Syndrome métabolique <sup>75</sup>
- La coinfection VHC <sup>71</sup>
- La coinfection VHB <sup>71</sup>

Les hépatites virales B et C sont des infections reconnues pour provoquer une fibrose à moyen terme (5-10ans).

Le nombre de facteurs de risque de fibrose  $\geq 2$  a été fixé de manière arbitraire.

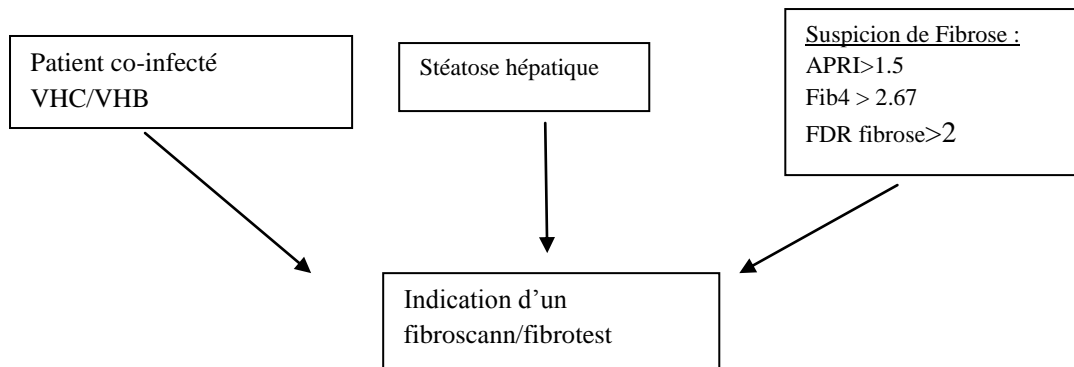
▪ De nombreux scores non invasifs d'orientation diagnostic de la fibrose hépatique : <sup>73</sup>

- Le score APRI ((ASAT/VLN-ASAT)/plaquettes) est un des score de fibrose non invasif déjà validé chez le co-infecté VIH/VHC <sup>74, 75</sup> et utilisé dans plusieurs études chez le mono-infecté <sup>69</sup>. Un score de APRI >1.5 constitue un risque de fibrose.
- Le Fib4, calculé à partir de la formule suivante : « Age x ASAT/Plaquettes x ALAT », est un score prédictif de fibrose <sup>76</sup>. Un index<1.45 exclut une fibrose. Un index >3.25 et un index > 2.67 sont utilisés pour confirmer l'existence d'une fibrose avancée F3-F4 (VPP 65%, spécificité 97%) en cas d'infection par le VHC et de stéatose hépatique respectivement <sup>77</sup>.

▪ Les moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique : <sup>78</sup>

- Le Fibrotest qui utilise 5 marqueurs : alpha2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, gamma-glutamyl transpeptidase, bilirubine totale, et ALAT. Un seuil >0.49 oriente vers un stade F2, un seuil = 0.75 oriente vers un stade F4.
- Le Fibroscan est une technique simple et facile à réaliser qui mesure l'élastométrie hépatique. La mesure de la fibrose hépatique est donc indirecte. Les valeurs obtenues correspondent à la médiane de 10 mesures successives et sont comprises entre 2,5 kPa et 75 kPa :
  - entre 2.5 et 7 oriente vers une absence de fibrose ou un stade F1,
  - entre 7 et 9.5 kPa oriente vers un stade F2,
  - entre 9.5-13 un stade F3,
  - enfin une valeur supérieure à 13-15 kPa suggère le diagnostic de cirrhose.

▪ Algorithme du dépistage de la fibrose :



- Il est recommandé de réaliser un dépistage de la fibrose par fibroscan et fibrotest lors du bilan initial chez le co-infecté VHC, VHB et de le renouveler une fois par an (38).
- La conduite à tenir devant la découverte d'une stéatose hépatique à l'échographie est pour le moment mal codifiée. D'après le rapport Morlat <sup>38</sup>, la présence d'arguments indirects de NASH, nécessite d'en mesurer les conséquences par les tests disponibles. (Fibroscan, fibrotest, échographie ou IRM hépatique, bilan biologique). Nous sommes partis du postulat que la stéatose hépatique était un facteur de risque de fibrose.
- Nous avons ajouté aux indications : le nombre de FDR de fibrose >2, le score APRI >1, et le score Fib4 >2.67. Le nombre de facteurs de risque >2 a été fixé de manière arbitraire.

#### **4. Comorbidité rénale :**

• **Définition :** <sup>79</sup>

La maladie rénale chronique est définie par :

- Présence de marqueurs d'atteintes rénales pendant plus de 3 mois : protéinurie  $\geq 500$  mg/ 24 h ou albuminurie >30-300mg/24h, hématurie >10/mm<sup>3</sup> ou 10000/ml, leucocyturie >10/mm<sup>3</sup> ou 10000/ml (en l'absence d'infection).
- et/ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) < 90ml/min.
- ou anomalie morphologique à l'échographie rénale (asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille, gros reins polyskystiques, néphrocalcinose, kystes)

### Les stades :

Stade	DFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	MRC avec DFG normal ou augmenté *
2	Entre 60 et 89	MRC avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A entre 45 et 59	IRC modérée
	Stade 3B entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	IRC sévère
5	<15	IRC terminale

\* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs)

#### • **Les facteurs de risque :**

- Reconnus dans la population générale : <sup>79</sup>
  - diabète ;
  - hypertension artérielle traitée ou non ;
  - âge > 60 ans ;
  - obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
  - maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;
  - insuffisance cardiaque ;
  - maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde, ...) ;
  - affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes, etc.) ;
  - antécédents familiaux de maladie rénale ayant évolué au stade d'IRCT ;
  - antécédents néphropathie aiguë ;
  - exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure) ;
  - traitement néphrotoxique antérieur (médicaments néphrotoxiques en particulier AINS, exposition aux produits de contraste iodés, chimiothérapie, radiothérapie, etc.)
- Du patient VIH : <sup>38</sup>
  - Co-infection VHC ou VHB <sup>80</sup>
  - CD4 < 200/mm<sup>3</sup> <sup>81</sup>
  - Exposition Ténofovir, Atazanavir <sup>81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88</sup>
  - Sexe féminin
  - Origine africaine ou antillaise
  - Charge virale détectable > 400 copies/ml
  - Antécédent de lithiase urinaire
  - Nombre de FDR cardiovasculaire ≥ 3

Une méta-analyse retrouve un risque relatif de MRC de 3.32 (1.86-5.93) pour les PVVIH avec des taux de CD4 bas parmi la population infectée par le VIH <sup>81</sup>.

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle délétère du Ténofovir sur la fonction rénale <sup>81, 84</sup>. Le risque de survenue de MRC est 56% plus important chez le patient recevant du Ténofovir <sup>85</sup>.

Il est suggéré dans certaines études que les IP, surtout en association au Ténofovir, favoriseraient la MRC <sup>84, 85, 86, 87</sup>. Ce constat a été démontré particulièrement avec la prise d'Atazanavir <sup>87, 88</sup>. Le rapport Morlat alerte sur l'Atazanavir et recommande une attention particulière, car des cas de néphropathies interstitielles aiguës et d'accidents lithiasiques ont été rapportés depuis son introduction.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire sont reconnus pour favoriser le développement et la progression des dysfonctions endothéliales et de l'athérosclérose, ce qui contribue à la dégradation de la fonction du rein. Certains facteurs de risque cardio-vasculaire ont un rôle démontré dans l'émergence de la comorbidité rénale, comme le diabète, l'HTA, et la dyslipidémie<sup>84</sup>. Le nombre de FDR cardio-vasculaires  $\geq 3$  est le seuil déterminé par le rapport Morlat indiquant la prescription d'examens complémentaires dans le cadre de la comorbidité cardio-vasculaire. Nous avons décidé de reprendre le même critère dans le cadre de la comorbidité rénale.

- **Les moyens de dépistage :**

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale par le calcul du DFG et par la mesure de la protéinurie sur échantillon, au moins annuellement<sup>38</sup>.

La formule de mesure du DFG dans l'étude CO-ADAPT utilisée est celle du MDRD.

Une protéinurie/ créatinurie  $\geq$  à 300 mg/g signe une protéinurie pathologique et justifie des investigations supplémentaires par le dosage, notamment, de l'albuminurie, qui déterminera une atteinte plutôt glomérulaire ou tubulaire.

Chez les PVVIH qui présentent  $\geq 2$  FDR d'atteinte rénale, il est recommandé d'intensifier le suivi tous les 6 mois.

- **L'algorithme de dépistage**

➤ Algorithme de dépistage par le bilan rénal :

Situation biologique	Recommandations de l'algorithme
Protéinurie/créatinurie $\geq 300$ mg/g	Bilan rénal à compléter
MRC stade 2 sans protéinurie	Surveillance et contrôle des FDR
DFG < 60ml/min sans protéinurie	Contrôle des FDR/ajustement des posologies si besoin
DFG > 90ml/min sans protéinurie	Pas d'indication de bilan supplémentaire

La protéinurie tient une place centrale dans cet algorithme car, il a été observé qu'une protéinurie anormale est une indication de dépistage d'une dysfonction rénale sous jacente, même si elle est plus fréquemment observée à des stades avancées<sup>89</sup>. Le risque relatif qu'un PVVIH avec une protéinurie anormale est une MRC aux stades 3-5 est de 5.1 (95% CI : 2.9-8.9) en comparaison à la population générale, après ajustement sur l'âge, la race, l'hypertension et le diabète<sup>90</sup>.

La présence d'une MRC débutante est un facteur prédictif d'IRC. Plus son dépistage sera précoce, plus des mesures nécessaires pour limiter sa progression seront mises en place.<sup>84</sup>



➤ Algorithme de recommandations de consultations néphrologiques :

Situation biologique	Recommandations de l'algorithme
DFG < 60ml/min	Consultation de néphrologie
HTA avec DFG < 90ml/min et/ou P/C ≥ 300mg/g	Néphroprotection par IEC à évaluer
90 < DFG < 60 ml/min ou FDR rénaux ≥ 3 ou P/C ≥ 300mg/g	Bilan rénal à compléter

P/C : Protéinurie/Créatinurie ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

## 5. Les comorbidités néoplasiques :

Le seul dépistage de néoplasie exploré est celui du cancer viro-induit par HPV. Nous avons décidé de nous centrer sur ce dernier car les recommandations pour sa prévention diffèrent de ceux de la population générale contrairement aux autres cancers.

- **Définition :**

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la principale cause du cancer du col de l'utérus.<sup>91</sup>

De la même façon, plus de 80% des cancers du canal anal sont attribuables à des HPV à haut risque<sup>92, 93, 94</sup>. C'est pour cela qu'on parle de cancers viro-induits.

- Cancer (épidermoïde) du col de l'utérus:

Il existe plusieurs stades de lésions histologiques précancéreuses (CIN ou néoplasies cervicales intra-épithéliales). La sévérité des lésions est évaluée par la hauteur des anomalies cellulaires dans l'épithélium. Ainsi l'extension au tiers inférieur de l'épithélium correspond une CIN1, l'extension au deux tiers à une CIN2, l'extension à toute la hauteur à une CIN3 (dysplasie sévère ou de haut grade) et le cancer in situ en fonction des résultats anatomopathologiques.

- Cancer (épidermoïde) du canal anal :

L'histoire naturelle est la même que celle du cancer du col de l'utérus. Il existe plusieurs stades de lésions histologiques appelés AIN classés de AIN1, AIN2 et AIN3 et CIS (cancer in situ).

- **Les moyens de dépistage et de diagnostic**

- Cancer du col de l'utérus :

Le dépistage des lésions précancéreuses se fait par la cytologie lors d'un frottis du col cervical. Les résultats sont classés selon la terminologie de Bethesda 2001<sup>94</sup> :

- frottis normal
- modification cellulaire bénigne
- anomalie des cellules épithéliales.

Les anomalies pouvant être retrouvées sont les ASCUS, les lésions intra-épithéliales de bas grade, les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade et les carcinomes malpighiens, enfin atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGUS). En cas de frottis anormal, une colposcopie sera réalisée et la biopsie, en cas de lésions suspectes, confirmera le diagnostic d'une lésion (pré)cancéreuse.

➤ Cancer du canal anal :

Les modalités de dépistage sont les mêmes que pour le cancer du col de l'utérus.

La cytologie anale et l'anuscopie à haute résolution (AHR) sont les techniques de référence pour le dépistage des lésions précancéreuses chez les patients à risque.

Une cytologie anormale est obtenue par la réalisation d'un frottis de la marge anale. Les résultats sont classés selon la classification de Bethesda :

- Des lésions intraépithéliales de bas grade (LSIL)
- De haut grade (HSIL) et les lésions indéterminés définies type ASCUS. <sup>95</sup>

L'AHR, équivalent de la colposcopie, a pour but de rechercher et de caractériser ces lésions à l'aide d'une loupe et de colorations. Il est possible qu'une biopsie soit réalisée à ce moment.

L'appréciation de l'ordre et du choix de l'examen à réaliser sont laissés au choix du proctologue.

• **Facteurs de risque :** <sup>38</sup>

- ATCD de frottis anormal ou d'HPV oncogènes
- HSH (Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes)
- ATCD de condylomes ano-génitaux

• **Algorithme de dépistage :**

➤ Frottis anal / consultation de proctologie <sup>38</sup>

Situation clinique	Recommandations de l'algorithme
<ul style="list-style-type: none"> <li>- HSH</li> <li>- HSH + condylomes</li> <li>- Femmes avec ATCD de conisation</li> </ul>	Indication de frottis anal/ cs proctologique
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si frottis déjà fait</li> </ul>	Réévaluation entre un et trois ans selon les FDR

Concernant le dépistage du cancer anal, les recommandations ne font l'objet d'aucun consensus international. Actuellement, il est indiqué de réaliser un dépistage par frottis anal chez tous les patients aux ATCD de condylomes anogénitaux, chez les femmes aux ATCD de dysplasie ou de cancer du col de l'utérus, et chez les HSH (ils ont une incidence 30-100 fois plus importante que la population générale <sup>38</sup>).

➤ Frottis vaginal : <sup>96</sup>

Situation clinique	Recommandations de l'algorithme
Toutes les femmes de 20-65 ans	Frottis du col cervical indiqué
Femmes après 65 ans	Pas d'indication/ selon les ATCD et FDR

La recherche de Cancer viro-induit par le papillomavirus sera recherchée systématiquement au niveau du col de l'utérus chez la femme de 20-65 ans tous les ans.

## 6. La comorbidité neurocognitive :

- *Définition des TNC* <sup>96</sup>

A l'aide de tests neuropsychologiques complets, réalisés par des neuropsychologues, les domaines cognitifs suivants sont explorés :

- processus attentionnel
- fonctions exécutives
- mémoire épisodique
- vitesse de traitement de l'information
- performances visiospatiales
- langage et praxie

Selon les réponses, Les TNC sont caractérisés par 3 niveaux de gravité croissante : ces tests permettent de classer le patient dans l'un des 3 niveaux définis par une échelle.

- Déficit cognitif asymptomatique : ANI (Asymptomatic Neurocognitive Impairment) correspond à la diminution de plus d'un écart type dans au moins deux domaines cognitifs, mais sans retentissement sur la vie quotidienne.
- Trouble cognitif léger : MND (Minor Neurocognitive Disorder) correspond à la diminution de plus d'un écart type dans au moins deux domaines cognitifs, mais il est associé à un retentissement sur la vie quotidienne.
- Démence liée au VIH : HAD (HIV Associated Dementia) est définie par une diminution d'au moins deux écarts types, dans au moins deux domaines cognitifs, avec retentissement marqué sur la vie quotidienne.

- *Les moyens de dépistage*

Dans cette étude, nous avons utilisé le test rapide, recommandé par le rapport Morlat et déjà utilisé dans d'autres études <sup>98</sup>. Il permet d'évaluer de manière simple et rapide le degré de plaintes cognitives. Il s'agit de 3 évaluations portant sur la lenteur, la concentration et les oublis, placées à la question N° 18 du questionnaire patient.[annexe 3].

- **Facteurs de risque des TNC : 38, 99**

- Nadir CD4 <200/mm3 <sup>99, 100, 103</sup>
- Présence de Facteurs de risque vasculaire ou pathologie cérébrovasculaire avérée <sup>101, 102</sup>
- ATCD d'infections opportunistes du SNC
- Défaut d'observance
- Charge plasmatique détectable <sup>99</sup>
- Age >50 ans <sup>99, 103</sup>
- Co-infection VHC <sup>104</sup>
- Consommation de substances psychoactives

Plusieurs études ont démontré la relation entre l'apparition de TNC et la présence de FDR cardio-vasculaire. L'étude multicentrique MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) a identifié une relation entre l'atteinte carotidienne et les TNC <sup>101, 102</sup>.

- **Algorithme de dépistage**

Selon les réponses au questionnaire N°18, les patients seront recommandés pour un test neurocognitif plus précis, et ce sera en fonction du test plus précis, que par la suite, des investigations complémentaires seront réalisées. Elles ne font pas encore partie d'un algorithme.

Réponses au questionnaire patient N°18	Recommandations algorithme
Réponses « oui souvent » à l'une des trois questions	Test neurocognitifs indiqué
Autres réponses	Non indiqué

## 7. La comorbidité Dépression :

- **Définition :**

La définition est la même que dans la population générale. Les critères d'un épisode dépressif majeur, DSM-IV-TR sont détaillés au sein de l'annexe 4 pour la définition complète.

- **Moyen de dépistage :**

Nous nous sommes inspirés de la définition du DSM IV et des questionnaires types rapportés dans les guides de prise en charge du patient VIH <sup>40, 106</sup>.

Deux premières questions, au N°14 et au N°15 permettent d'orienter le diagnostic vers une dépression probable, en cas de réponse positive à l'un d'entre elles. Elle est signifiée au praticien en même temps que les résultats de l'algorithme.

7 items sont regroupés au niveau de la question N°16, comportant :

- La modification du poids
- Les troubles du sommeil
- Les troubles de l'humeur
- Le sentiment de fatigue
- Les troubles de la concentration
- Le sentiment de culpabilité
- Les idées suicidaires

La question N°17 permet de renseigner, en partie, le désir du patient. Ce questionnaire a pour objectif de dépister les patients formulant des plaintes psychiques ou une demande de prise en charge qui n'aurait pas été exploré avec le médecin traitant ou spécialiste.

- **Algorithme de dépistage du syndrome dépressif :**

Situation actuelle	Recommandations de l'algorithme
- 6 réponses cochées - Idées suicidaires cochées - besoin d'un suivi formulé	Evaluation avec un psychiatre recommandée
5 réponses cochées	Antidépresseur indiqué + soutien psychologique à proposer
4 réponses cochées - besoin d'un antidépresseur formulé	Evaluer l'intérêt d'un traitement
Autres	Pas d'indication

## E. La couverture de dépistage et le taux de pertinence

L'évaluation du dépistage a été analysée et évaluée de la façon suivante:

- Par la proportion d'examens recommandés  $A+B / A+B+C+D$
- Par un indicateur le taux de couverture mesurant la proportion d'examens réalisés et recommandés dans la population exposée : **Taux de couverture =  $A/A+B$**
- Par le taux de pertinence des examens prescrits mesurant la proportion d'examens réalisés et recommandés ajoutée à la proportion d'examens non réalisés et non recommandés dans la population globale : **Taux de pertinence =  $A+D/A+B+C+D$**

Examens	Réalisés	Non réalisés
Recommandé	A	B
Non recommandé	C	D

## F. Analyse statistique :

Chacune des variables a été établie par l'analyse des distributions de fréquence pour les variables qualitatives et par le calcul des moyennes +/- écart-type pour les variables quantitatives. L'analyse comparative des variables qualitatives a été calculée par le test du  $\chi^2$  et la comparaison des moyennes par le test de Student. L'ensemble a été réalisé grâce au logiciel Statview.

# RESULTATS

---

## A. Analyse de la population :

Au total, 328 patients ont été inclus dans l'étude CO-ADAPT sur la période de juillet 2013 à Mai 2014.

Cette population est constituée d'une majorité d'hommes (74.3%), d'âge moyen de 52.2 ans.

**Sur le plan virologique**, 91.6% ont une charge virale indétectable.

**Sur le plan immunologique**, le taux moyen de CD4 est de 609 +/- 338 /mm<sup>3</sup>, avec une médiane de 639 +/- 338. 63.4% des patients présentent un taux de CD4 > 500 /mm<sup>3</sup>. 121 (45.5%) patients ont un ratio CD4/CD8 inférieur à 0.75.

**Sur le plan du traitement**, 99.1% bénéficient d'un traitement antirétroviral. On observe des difficultés d'observance au traitement dans 12.6% des cas comptant 9.9% d'oublis, et 2.8% d'arrêts de traitement.

**Sur le plan métabolique**, on compte 42 (16.3%) dyslipidémies et 174 (53.7%) lipodystrophies. On observe que 34.7% des PVVIH présentent un syndrome métabolique et 8.6% de PPVIH souffrent de diabète

**Concernant les habitudes de vie :**

- 141 (43.5%) PVVIH fument de manière active ou sont sevrés depuis moins de trois ans
- 43 (13.3%) boivent de l'alcool quotidiennement (plus de 3 verres pour les hommes et plus de 2 verres pour les femmes).
- 143 PVVIH (44.2%) ont déjà consommé ou consomment encore des drogues (5.5% de prises quotidiennes et 18.4% de prises festives ou occasionnelles).
- Deux tiers (57.9%) ont des rapports hétérosexuels et 37.8% ont des rapports homosexuels.

Seulement 200 (62.5%) patients déclarent mettre toujours le préservatif. On considère que 21.2% ont des pratiques à risque : 8.4% (27/320) n'utilisent jamais de préservatifs, 12.8% (41/320) l'oublent ou l'utilisent parfois.

- 148 (47.1%) témoignent d'un stress léger (entre 0-4), et 13.7% relevant d'un stress majeur (8-10).

**Sur le plan social**, 78 (23.8%) des patients déclarent avoir des difficultés sociales dont 16.7% de difficultés financières, 5.3% de difficultés de logement, 1.8% de difficultés professionnelles et 0.6% d'accès aux soins.

**La couverture vaccinale** varie de 13.7% à 64,4% selon les vaccins. Le vaccin le plus fréquemment réalisé est le DTP.

**Sur le plan des règles hygiéno-diététiques**, 9.3% ont un IMC > 30kg/m<sup>2</sup>. On décompte 61% (194) patients faisant moins de 3 repas / jours et 84% (260) consommant moins de 5 fruits et légumes par jour, soit une estimation de 51.7% (160) de patients regroupant ces deux critères, ayant donc un régime alimentaire non équilibré.

Seulement un quart (22.1%) de la population pratique une activité sportive quotidienne.

**En plus des facteurs de risque** déjà répertoriés, 21.5% présentent une HTA et 15.7% de patients sont co-infectés VHC et 2.7% VHB.

**Tableau 1 : Descriptif de la population**

	Nombre (%)	Médiane
<b>Age</b>		52.2 ans (23-83)
<b>Sexe :</b>		
- Hommes	244 (74.3%)	
- Femmes	84 (26.7%)	
<b>Type de partenaire :</b>		
- MSM	37.8%	
- Hétérosexuel	57.9%	
- Bisexuel	2.9%	
<b>Charge virale : (copies/ml)</b>		
- Indétectable <40	239/328 (91.6%)	
- Détectable 40-400	13/328 (4.9%)	
- Détectable > 400	9 /328 (3.5%)	
<b>Taux de CD4 :</b>	609 +/- 338	639 +/-338
- <200	34/268 (12.7%)	
- 200-500	64 (23.9%)	
- >500	170 (63.4%)	
<b>Nadir CD4</b>		211 (3-805)
<b>Nadir CD4 &lt; 200</b>	145/319 (45.5%)	
<b>Ratio CD4/CD8 :</b>		0.77 (0.008-3.39)
- < 0.75	121/161 (43.4%)	
<b>Patients Sous ARV :</b>	325/328 (99.1%)	
- IP	142/328 (43.3%)	
- INNTI	140/328 (42.7%)	
- INTI	267/328 (81,4%)	
- II	101/328 (30.7%)	
- Anti-CCR5	16/328 (4.8%)	
<b>Mode de Vie :</b>		
- Tabagisme actif ou sevré < 3ans :	141/327 (43.1%)	
- Alcoolisme chronique : (>3verres pour H et 2verres F / jour)	43/323 (13.3%)	
- Pratique du sport :		
▪ Quotidiennement	72/327 (22.6%)	
▪ Occasionnellement	143/327 (42.1%)	
▪ Jamais	103/327 (32.9%)	
- Prise de risque sexuel :	68/ 320 (21.2%)	
- Difficulté d'observance :	41/321 (12.7%)	
- Consommation de drogues		
▪ Festive/occasionnelle	60/323 (18.4%)	
▪ Quotidienne	18/323 (5.5%)	
▪ Arrêt	65/323 (20%)	
- IMC :		22.4 +/- 4
▪ >30	9.3%	
▪ <18,5	3.4%	
- Déséquilibre alimentaire :		
▪ <3 repas/ jour	194/318 (61%)	
▪ <5 fruits et légumes / jour	260/309 (84%)	
- Difficultés sociales :	78/319 (23.8%)	
- Echelle de stress :		5 (0-10)
▪ 0-4 :	148/314 (47.1%)	
▪ 5-7 :	123/314 (39.2%)	
▪ 8-10 :	43/314 (13.7%)	
- Couverture Vaccinale :		
▪ DTP :	161/250 (64.4%)	
▪ Pneumocoque	136/250 (48.6%)	
▪ VHB	34/141 (24.1%)	
▪ VHA	18/131 (13.7%)	
<b>Facteurs de risque associés :</b>		
- Co-infection VHB :	9/325 (2.7%)	
- Co-infection VHC :	51/325 (15.7%)	
- Troubles métaboliques		
▪ Hypertriglycémie	148/260 (56.9%)	

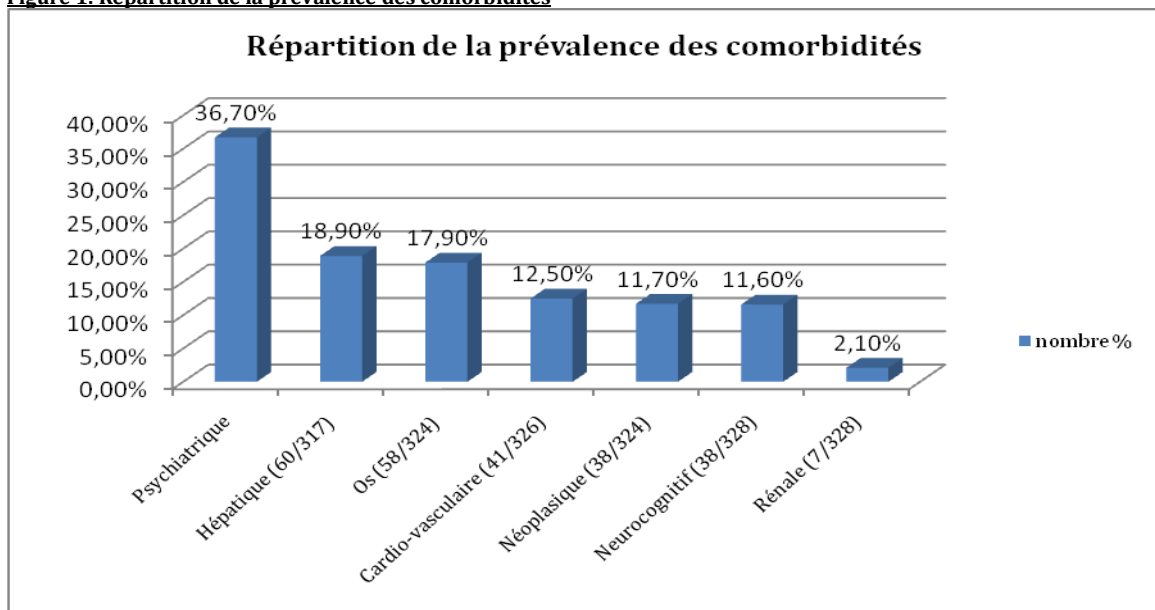
▪ Dyslipidémie :	42/259 (16.2%)
▪ Sd métabolique :	114/328 (34.7%)
▪ Lipodystrophie :	174/324 (53.7%)
▪ Diabète :	28/325 (8.6%)
- HTA :	70/325 (21.5%)

## B. Etats des lieux des comorbidités :

La comorbidité la plus fréquemment observée est la comorbidité psychiatrique avec 36,7% des PVVIH déclarant avoir un antécédent de dépression.

La comorbidité hépatique, en deuxième position avec 18.9% de fibrose, se compose de 11.7% (37/317) de stade F1-F2 et 7.2% (23/317) de stade F3-F4.

**Figure 1: Répartition de la prévalence des comorbidités**

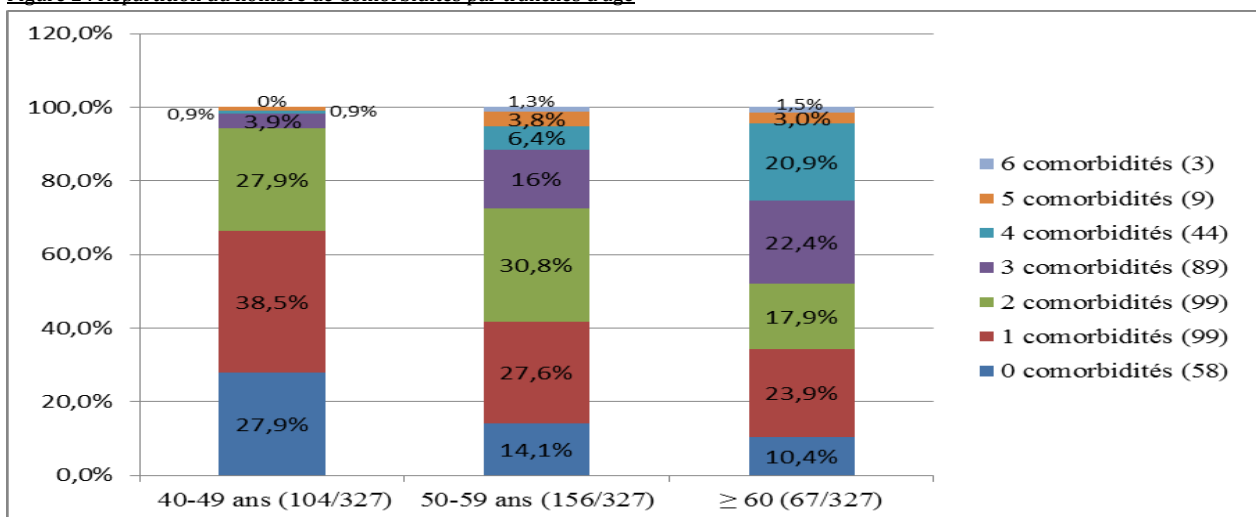


Le nombre moyen de comorbidités est de 1.79 +/- 1.3 avec une médiane de 2 (0-7).

On estime donc à 170/327, le nombre de PVVIH appartenant au concept de multimorbidité, défini par la présence d'au moins 2 comorbidités (soit 51,8%).

Seulement, 17.7% des patients ne sont atteints d'aucune comorbidité.

**Figure 2 : Répartition du nombre de Comorbidités par tranches d'âge**





On observe que la fréquence du nombre de comorbidités varie avec l'âge et qu'à partir de 50 ans, plus de 50% des patients ont plus de 2 comorbidités.

### C. Analyse du dépistage des comorbidités :

Pour chacune des comorbidités, nous analyserons en premier la prévalence des FDR lui correspondant puis la distribution du ou des scores de risque, avant d'analyser la répartition des recommandations de l'algorithme.

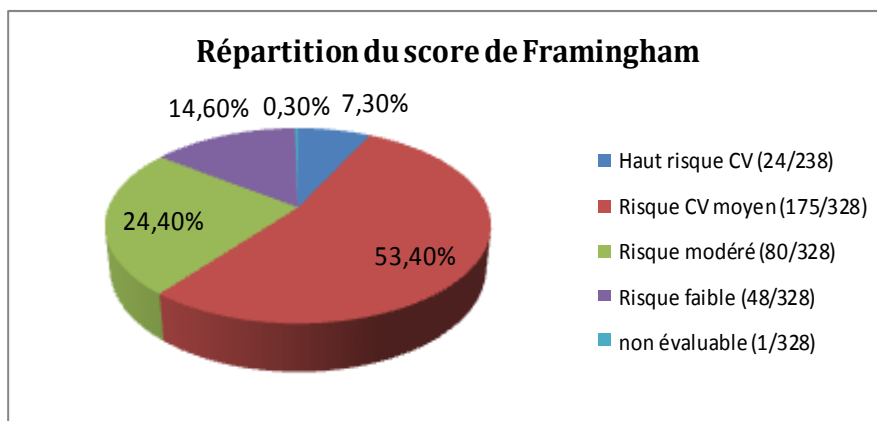
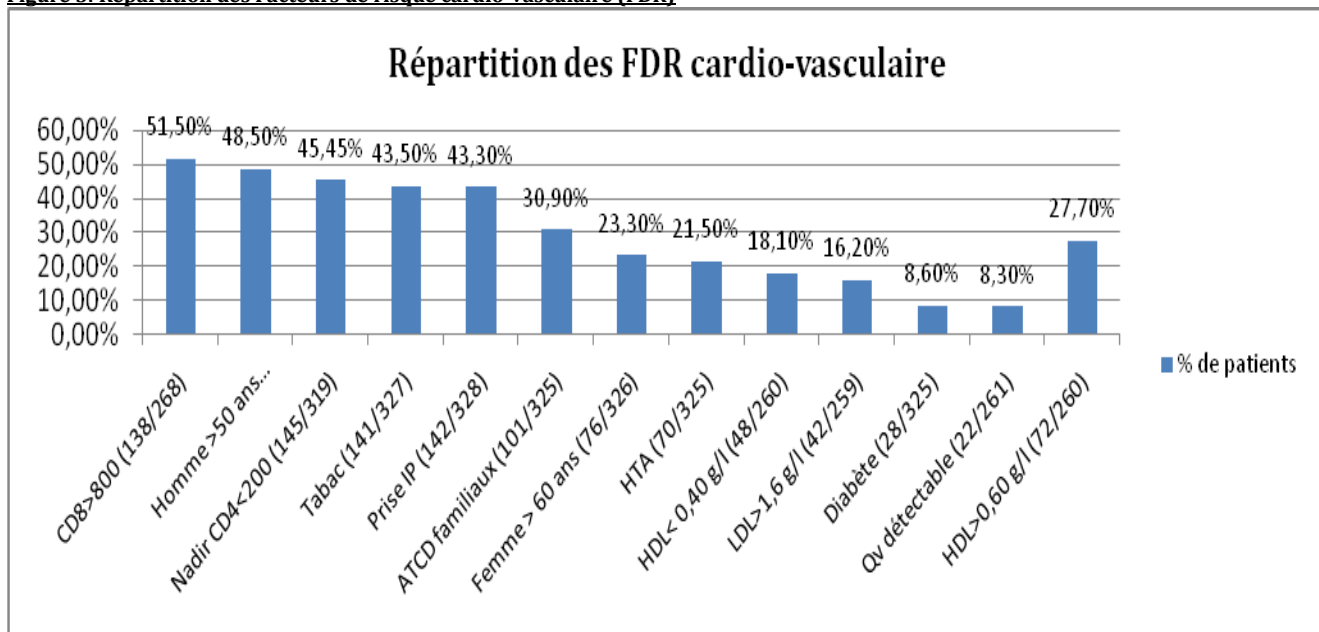
#### 1. La comorbidité vasculaire :

192 patients, soit 58.3%, ont plus de 3 FDR cardio-vasculaire. Le FDR modifiable le plus fréquent est le tabac (43.5%), suivi par la prise d'inhibiteur de protéase (43.3%) et l'HTA (21.50%).

Près d'un tiers de la population (27.7%) ont le facteur protecteur HDL > 0.6 g/l.

Les CD8 > 800 et le nadir CD4, deux facteurs de risque liés au VIH, se retrouvent, respectivement, en première (51.5%) et troisième position (45.4%) des FDR cardio-vasculaires les plus fréquents.

**Figure 3: Répartition des Facteurs de risque cardio-vasculaire (FDR)**



**Figure 4: Distribution du score de Framingham (SF)**

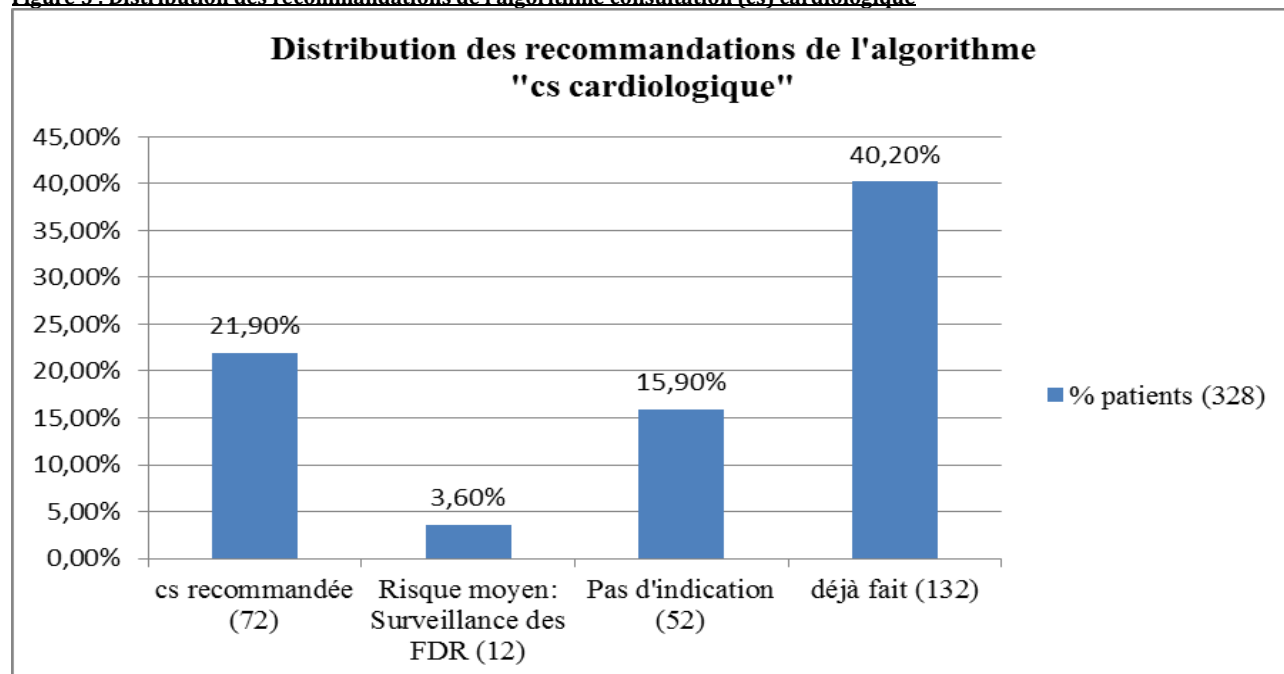
En répartissant selon le SF, on observe que le pourcentage de patients à haut RCV est de 7.3%.

La majorité de cette population(53,3%) présente un RCV moyen.

Le taux de couverture du dépistage par la consultation de cardiologie est estimé à 61%. [Tableau N°2].

A partir de « l'algorithme consultation cardiologique », on observe qu'il existe 21.9% de consultations de cardiologie recommandées. Pour seulement 64 patients, il n'existe pas d'indication de dépistage.

**Figure 5 : Distribution des recommandations de l'algorithme consultation (cs) cardiologique**

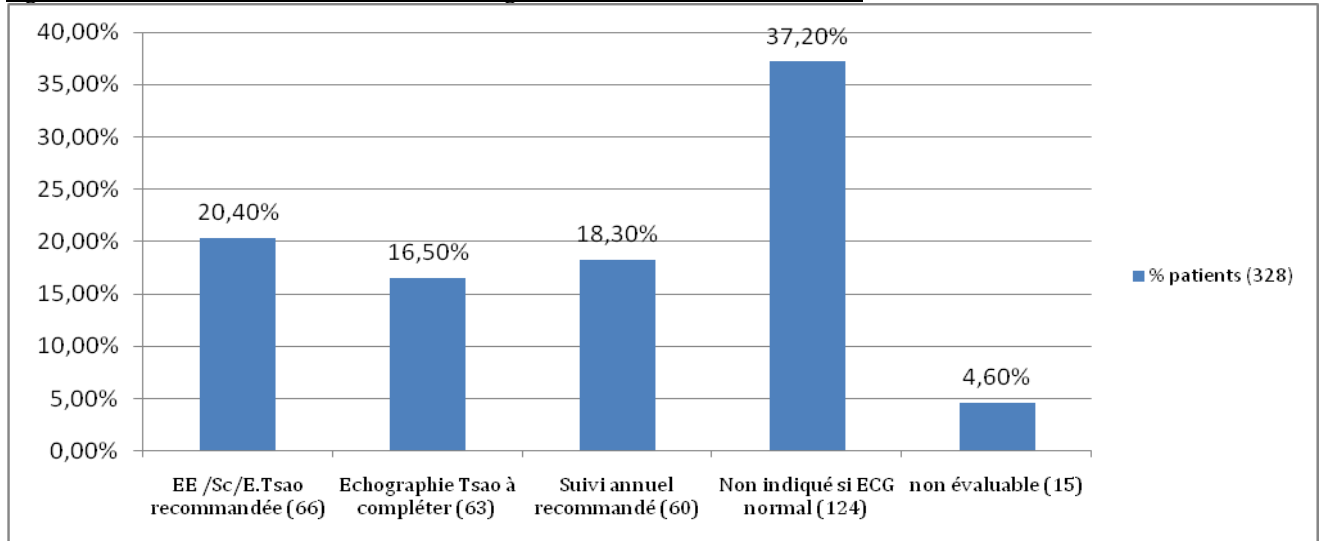


Parmi les consultations de cardiologie réalisées, 24.3% ne relevaient pas des recommandations. Le taux de pertinence est évalué à 60.7% ( $p < 0.001$ ). [Tableau N°2].

Le taux de couverture la réalisation d'EE s'élève à 44.2%. Celui de l'échographie TSAo ne dépasse pas les 33.6%. [Tableau N°2].

A partir de l'algorithme « examens complémentaire cardiologique », on observe qu'il existe une indication d'EE chez 20.4% des patients, et la réalisation d'une échographie TSAo chez 19.5%.

**Figure 6 : Distribution des recommandations de l'algorithme examens cardio-vasculaire**



Parmi les épreuves d'effort déjà réalisées, 31/117 ( $p=0.0027$ ) ne relevaient pas d'une recommandation. On estime qu'un examen sur deux (52.6%,  $p=0.0027$ ) est prescrit en accord avec les recommandations. [Tableau N°2].

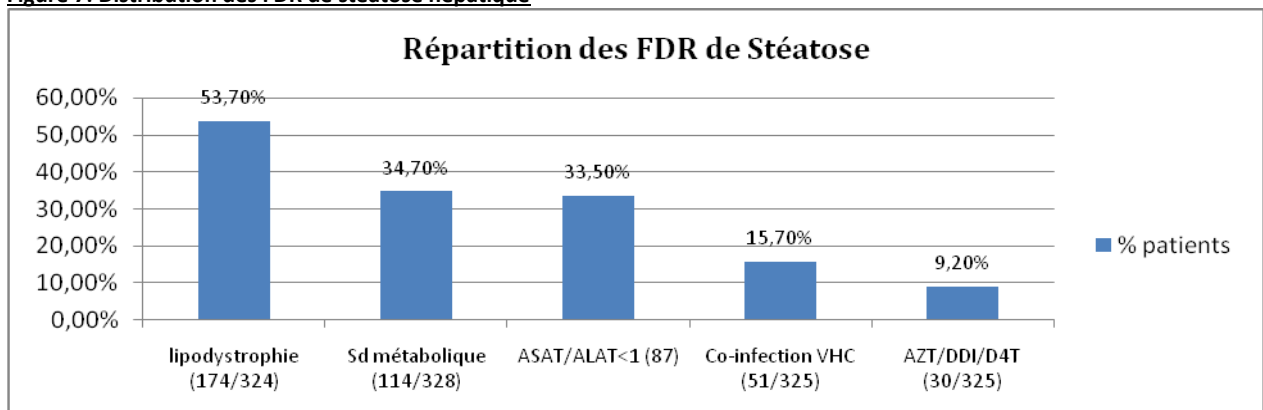
Parmi les échographies TSAo déjà réalisées, 21/85 ne relevaient pas d'une indication. Le taux de pertinence est de 48.7% ( $p=0.006$ ). [Tableau N°2].

## 2. La comorbidité hépatique

### a) Analyse du dépistage des hépatopathies :

Dans cette population, un peu moins d'un quart des patients (20.7%) présentent plus de 3 FDR de stéatose hépatique. Il existe une importance des troubles métaboliques dans cette population avec 34.7% atteint d'un syndrome métabolique, et 53.7% avec une lipodystrophie. Le VHC n'arrive seulement qu'en 4ième position avec 15.2% de patients VHC chronique ou en cours de traitement.

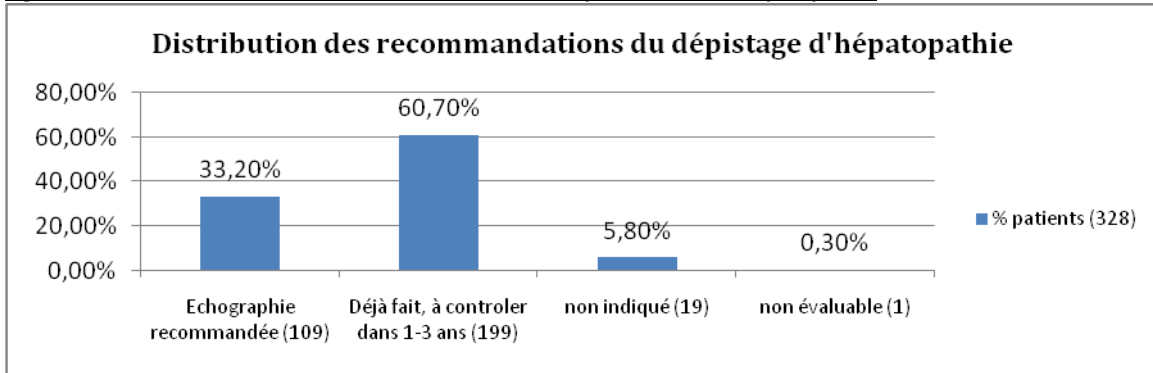
**Figure 7: Distribution des FDR de stéatose hépatique**



Le taux de couverture de dépistage par la réalisation d'une échographie est de 63.3%. [Tableau N°2].

A partir de l'algorithme « dépistage des hépatopathies », 105 patients regroupent une indication de réalisation d'échographie abdominale afin de dépister une éventuelle hépatopathie.

**Figure 8: Distribution des recommandations examens complémentaires d'hépatopathie**



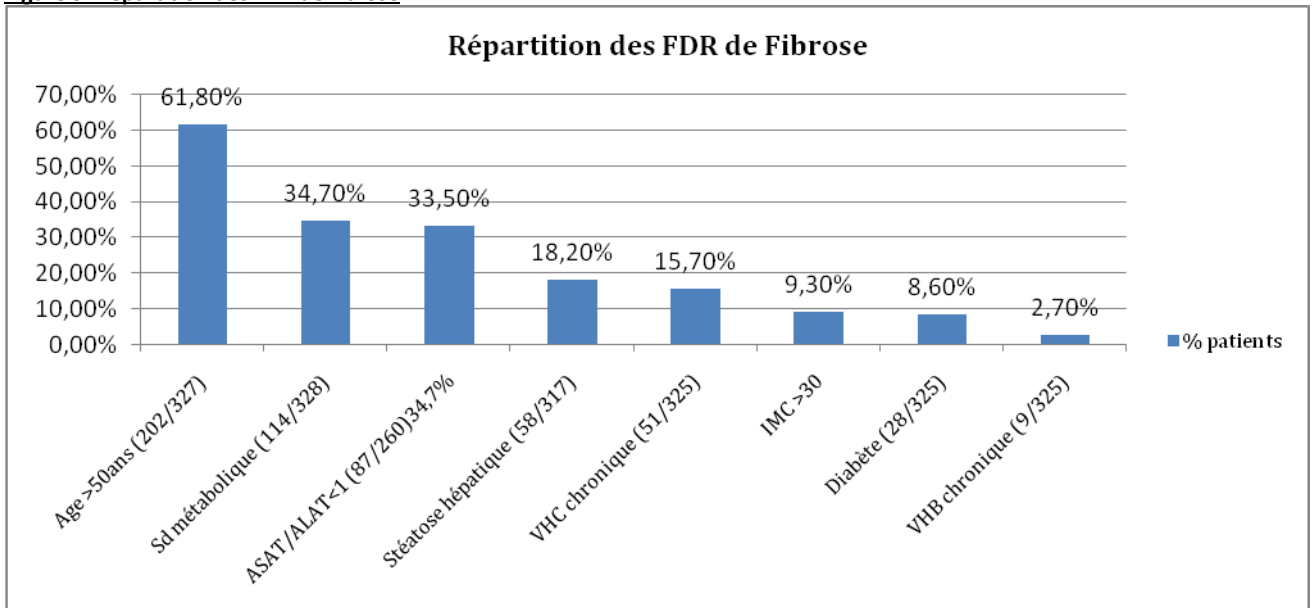
Parmi les échographies réalisées, seulement 5% ne relevaient pas d'une indication. Le taux de pertinence pour cet examen est estimé à 62.9% (p=0.0059). [Tableau N°2].

**b) Analyse du dépistage de la fibrose :**

On compte 15.5% de patients présentant plu de 2 FDR de fibrose. Les FDR classiques, liés à la coinfection VHC et VHB, se placent respectivement, en 4ième position (15.70%) et dernière position (2.7%).

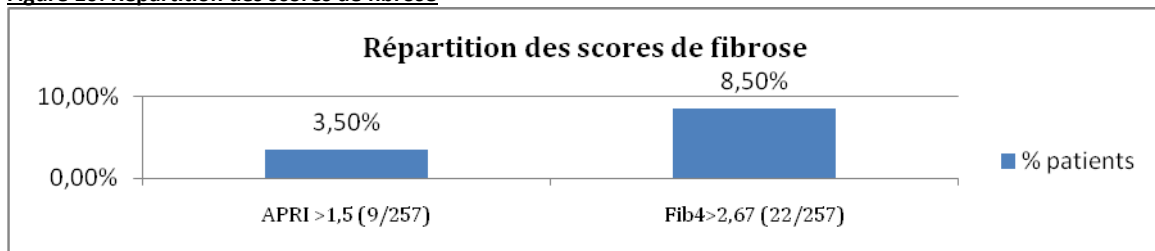
Le syndrome métabolique représente le facteur de risque modifiable le plus fréquent (34.7%).

**Figure 9: Répartition des FDR de fibrose**



En répartissant en fonction des scores, on compte seulement 3.5% de patients ayant un score APRI > 1.5.

**Figure 10: Répartition des scores de fibrose**



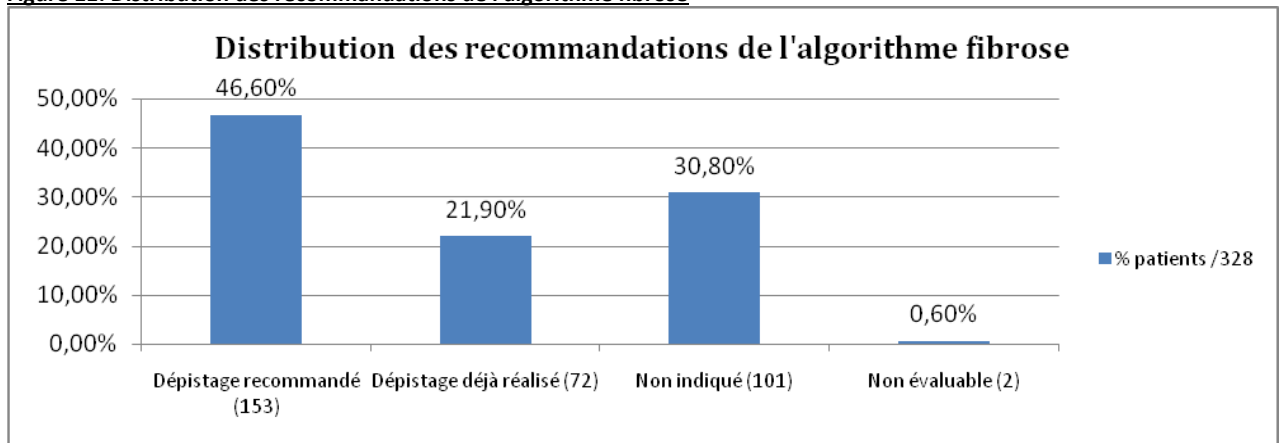
Le taux de couverture du dépistage de la fibrose est estimé à 32.8%. [Tableau N°2].

D'après l'algorithme « dépistage fibrose », il est recommandé de prescrire un dépistage par un Fibroscan et Fibrotest, chez 46.6%.

44/51 des patients avec une VHC active ou en cours de traitement ont bénéficié du fibroscan soit 86.3%.

Parmi les 72 fibroscan réalisés, 61/72 étaient dans le cadre du suivi d'une hépatopathie ancienne ou actuelle. Le taux de pertinence de cet examen est estimé à 57.7% (p< 0.001). [Tableau N°2].

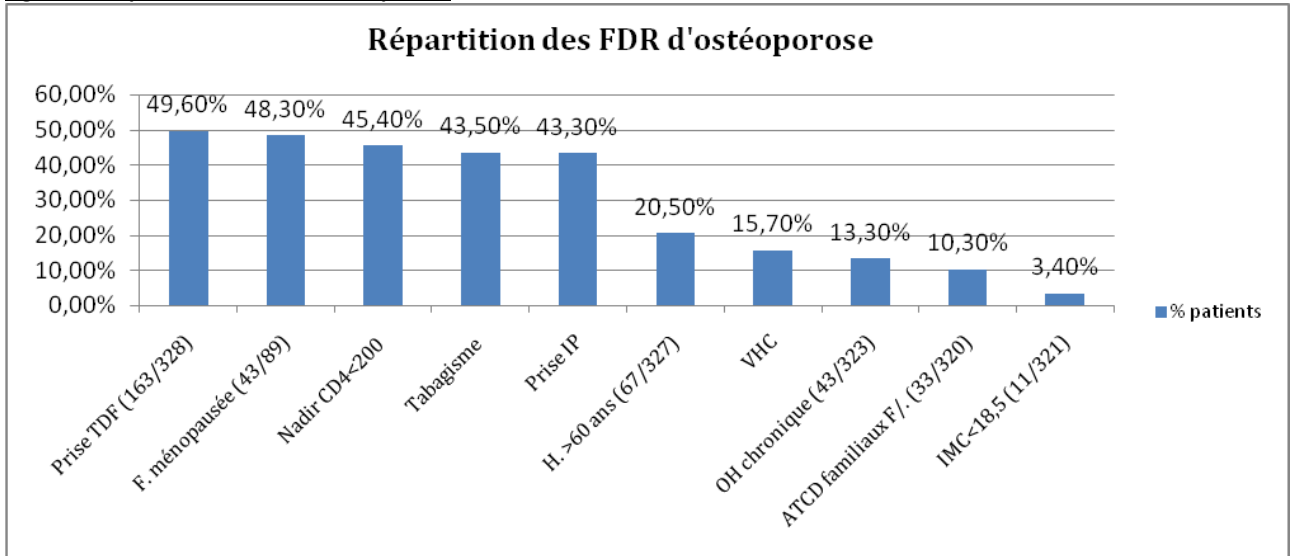
**Figure 11: Distribution des recommandations de l'algorithme fibrose**



### **3. La comorbidité Osseuse**

Dans cette population, on observe que 204 patients soit 62.3% de la population, présentent au moins 2 FDR d'ostéoporose. Les 4 FDR les plus représentés sont : la prise de ténofovir (49.6% de la population), le nadir CD4 < 200 (45.6%), le tabagisme et la prise d'un inhibiteur de protéase (43.3%).

**Figure 12: Répartition des FDR d'ostéoporose**

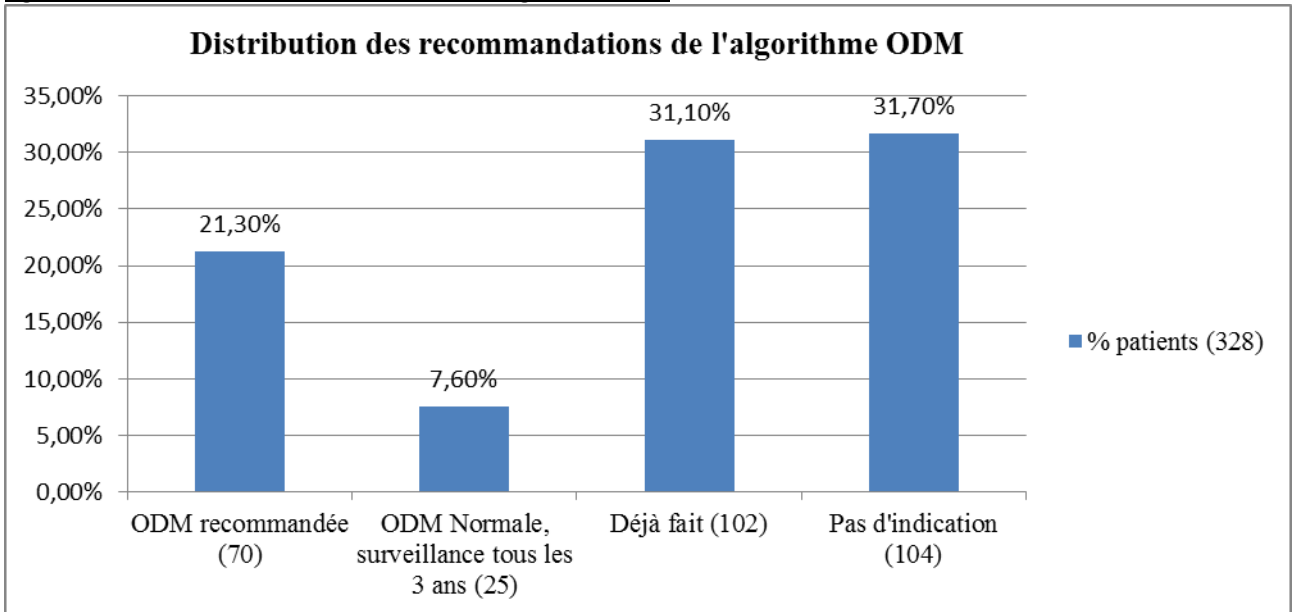


TDF= Ténofovir ; F.= Femme ; IP= Inhibiteur de Protéase ; H.= Homme ; F/.= Fracture

Le taux de couverture du dépistage de l'ostéoporose est estimé à 37.5%. [Tableau N°2].

Grâce à « l'algorithme os », on observe que 21.3% patients relèvent d'une indication à la réalisation d'une ostéodensitométrie. 38.3% patients ont déjà réalisé l'ODM.

**Figure 13: Distribution des recommandations de l'algorithme ODM**

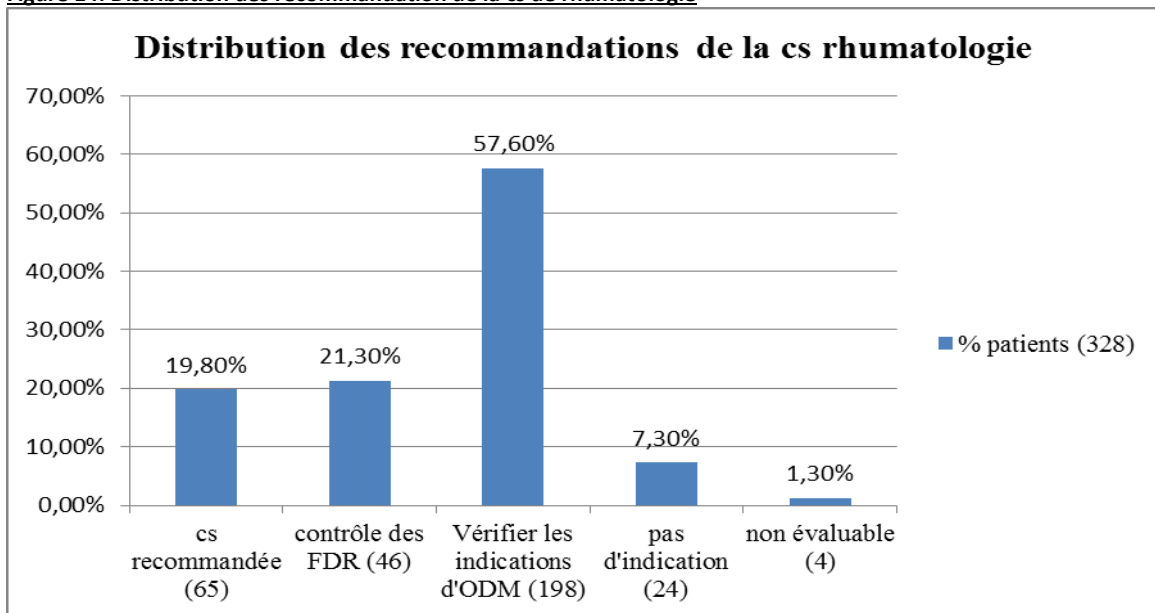


Parmi les ODM déjà réalisées, 58.4% ne répondent pas aux indications de l'algorithme. Le taux de pertinence de cet examen est estimé à 44% ( $p < 0.23$ ).

L'algorithme « consultation rhumatologie » nous informe que 19.8% des patients atteints ou avec un ATCD d'ostéoporose, nécessitent une consultation de rhumatologie afin d'évaluer l'indication d'un éventuel traitement.

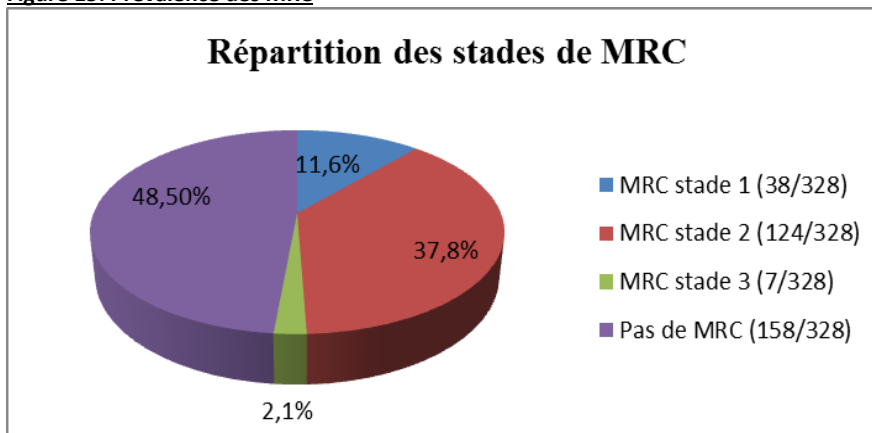
Il souligne l'importance pour 14.3% des patients ostéopéniques de corriger les FDR avant de réévaluer l'intérêt d'un contrôle par ODM dans 3 ans.

**Figure 14: Distribution des recommandations de la cs de rhumatologie**



#### 4. Comorbidité rénale

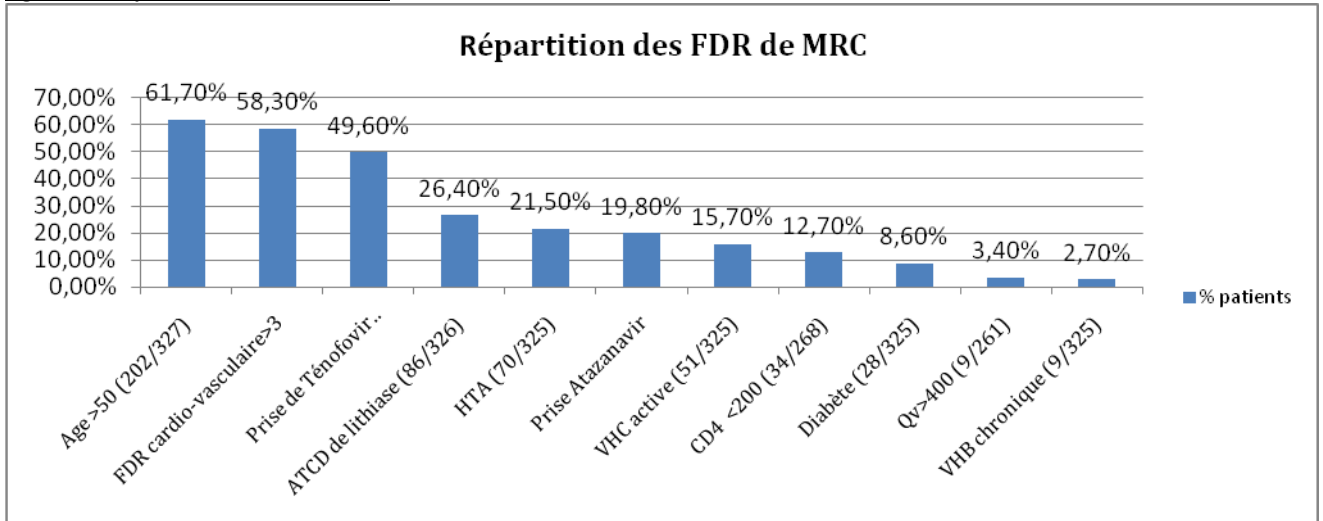
**Figure 15: Prévalence des MRC**



Dans cette population, on observe que 51.4% des patients sont atteints d'une MR, dont 37.8% au stade 2.

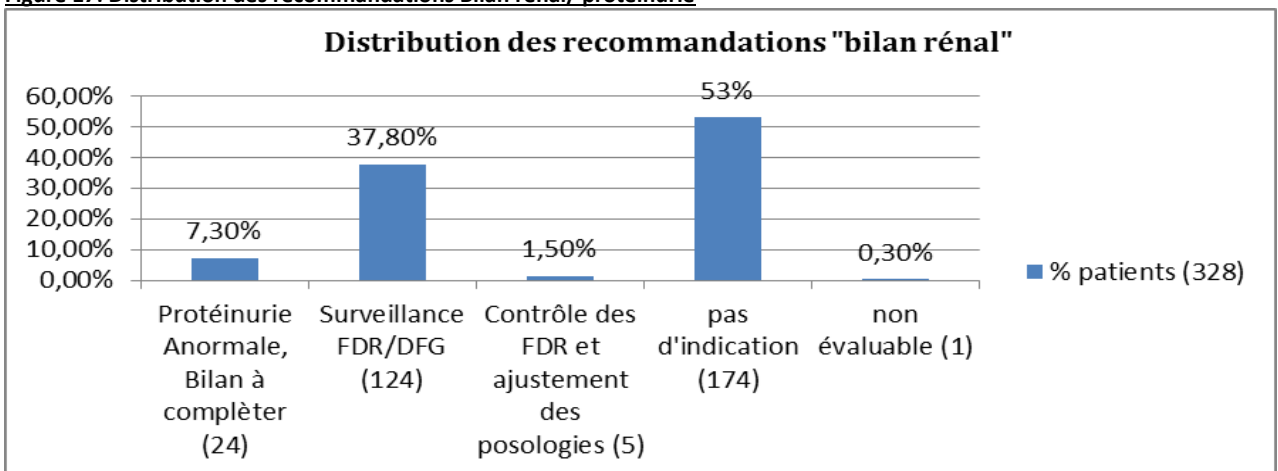
61.6% présentent un nombre de FDR rénaux  $\geq 3$ . La composante cardio-vasculaire, la prise de ténofovir sont les 2 facteurs de risque modifiables les plus représentés, touchant respectivement 58.3% et 49.6% des patients.

**Figure 16: Répartition des FDR de MRC**



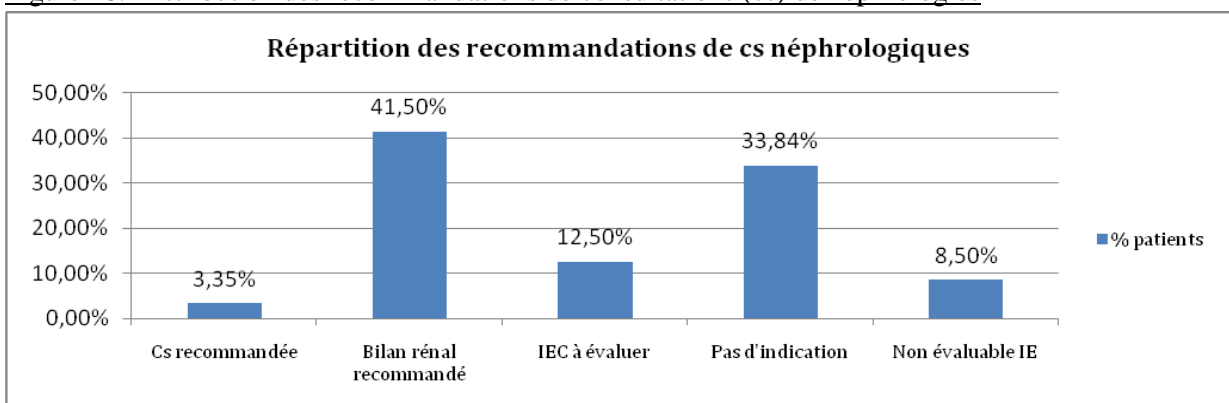
Grâce à l'algorithme « bilan rénal », on observe que 7.3% des patients présentent une protéinurie significative nécessitant un complément de bilan et un dosage de la microalbuminurie.

**Figure 17: Distribution des recommandations Bilan rénal/ protéinurie**



Grâce à l'algorithme « consultations néphrologiques », on observe que dans 41.5% (136/328) des cas, le bilan rénal est recommandé.

**Figure 18: Distribution des recommandations de consultations (cs) de néphrologies**

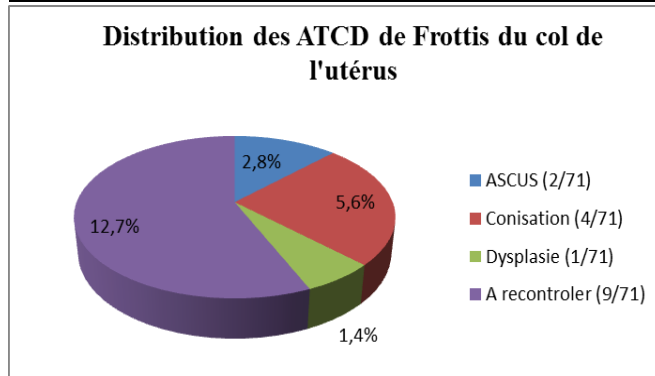




## 5. Comorbidité Cancers HPV induits :

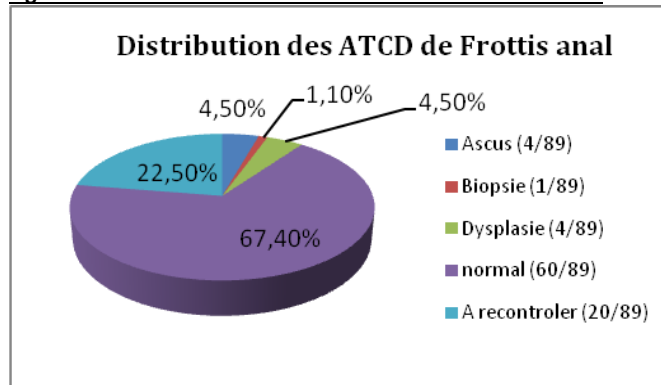
On observe que près d'un quart des femmes (22.5%) ont déjà eu un frottis du col vaginal pathologique.

**Figure 19: Distribution des ATCD de résultats frottis du col de l'utérus**



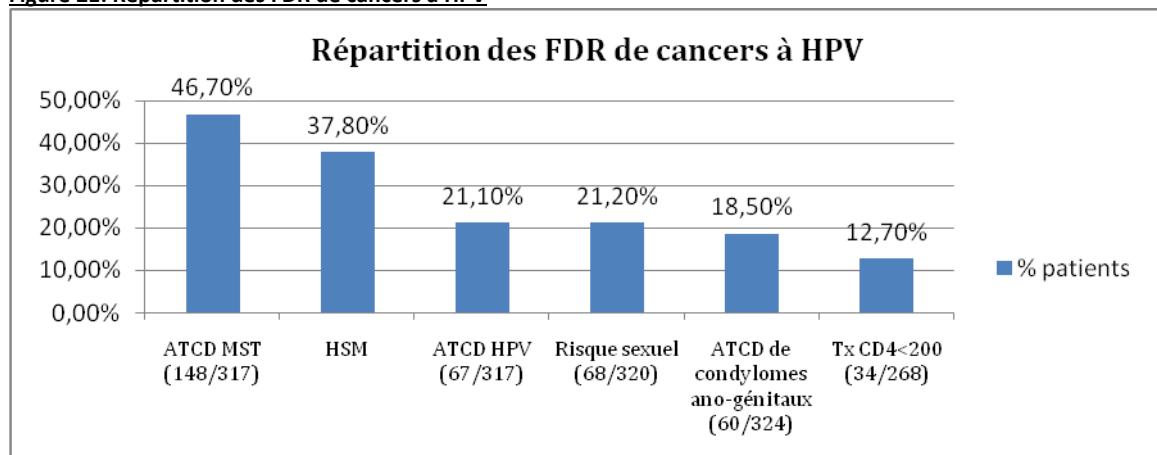
Sur les 89 patients qui ont réalisés un frottis anal, 10.1% (9/89) ont un résultat de frottis pathologique.

**Figure 20: Distribution des ATCD de résultats de Frottis anal**



37.8% des patients ont des rapports sexuels avec des hommes. On observe que 21.1% de ces patients déclarent avoir eu un ATCD d'HPV, se superposant, quasiment, au taux d'ATCD de condylomes.

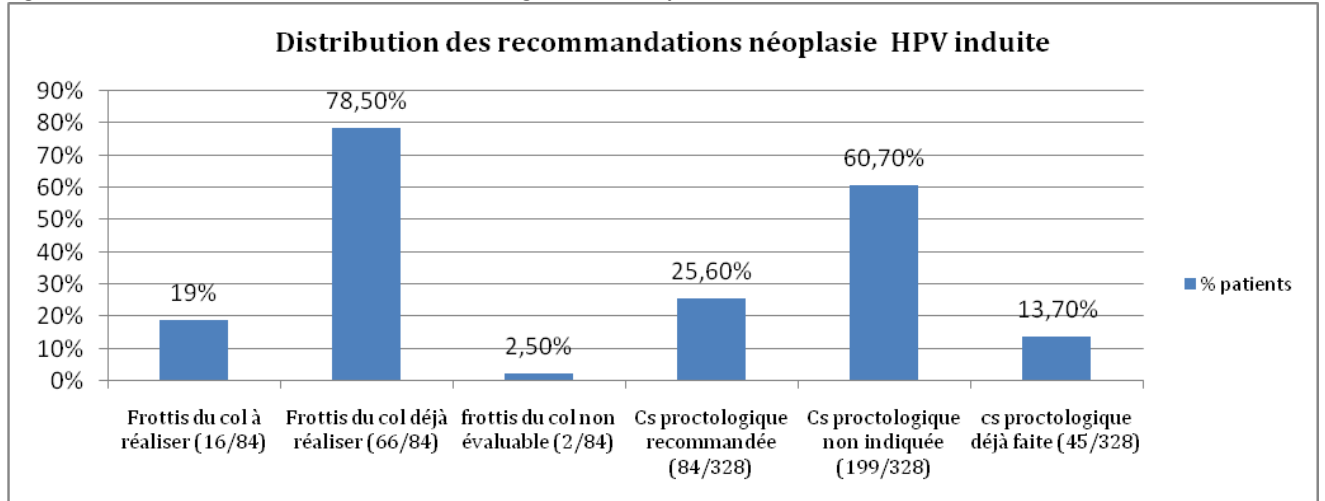
**Figure 21: Répartition des FDR de cancers à HPV**



Dans cette population, le taux de couverture de dépistage du cancer du col de l'utérus est estimé à 88.6% et le taux de couverture de dépistage du cancer anal par la réalisation d'un frottis est évalué à 45.9%. [Figure N°2].

L'algorithme « de dépistage de la comorbidité néoplasie HPV induite » nous permet de déterminer, que chez 19% des femmes, la réalisation d'un frottis du col de l'utérus est recommandée. Un quart de la population (25.6%) nécessitent une consultation proctologique avec réalisation d'un frottis anal.

**Figure 22: Distribution des recommandations de l'algorithme "néoplasies HPV induites"**



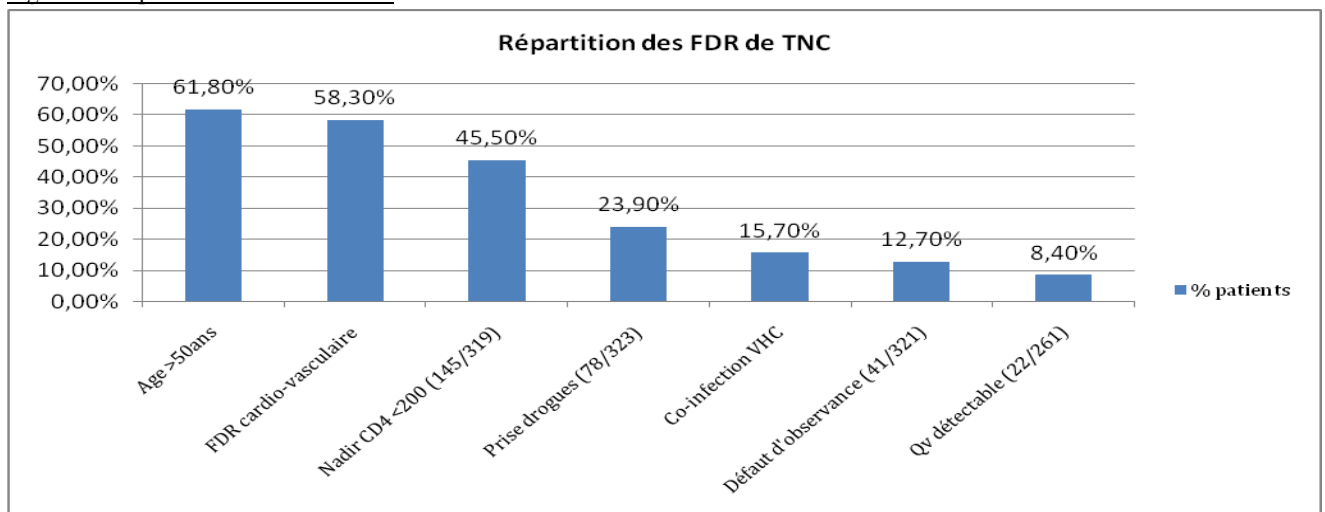
Parmi les consultations proctologiques prescrites, seulement 23.9% ne répondaient pas aux indications de l'algorithme. [Tableau N°2]. Le taux de pertinence de cet examen est estimé à 68.9% ( $p < 0.001$ ).

## 6. Comorbidité neurocognitive :

Dans cette population, on compte 38 patients soit 11.6% de la population ayant des troubles cognitifs majoritairement classés HAND 2 (86,8 %).

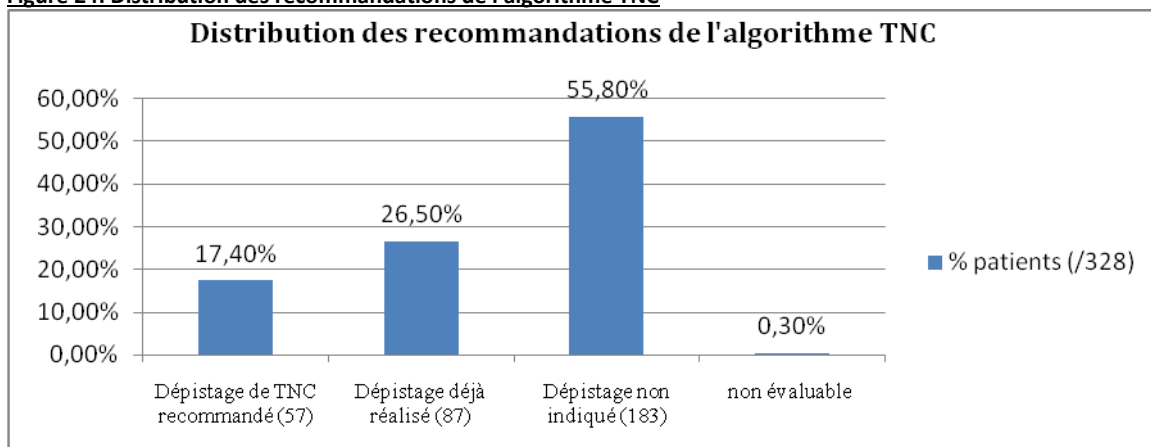
Les facteurs modifiables les plus fréquents sont les FDR cardio-vasculaires  $\geq 3$ , les usagers de drogues (23.9%) et la co-infection VHC.

**Figure23 : Répartition des FDR de TNC**



Grâce à « l’algorithme de dépistage des troubles neurocognitifs », on observe que chez 17.4% des PVVIH, le dépistage d’un éventuel trouble neurocognitif est recommandé.

**Figure 24: Distribution des recommandations de l'algorithme TNC**

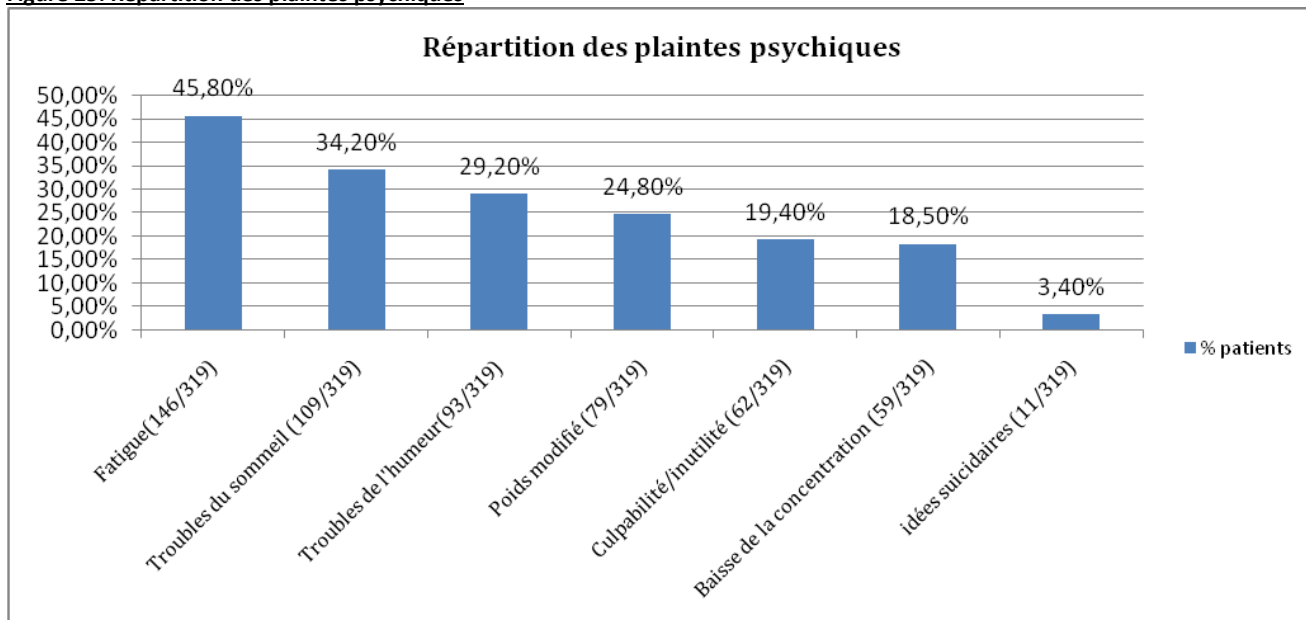


Parmi les tests neurocognitifs déjà réalisés, 33 ne répondaient pas aux recommandations de l’algorithme. Le taux de pertinence pour cet examen est estimé à 66.4% (p=0.157). [Tableau N°2]

## 7. Comorbidité psychiatrique :

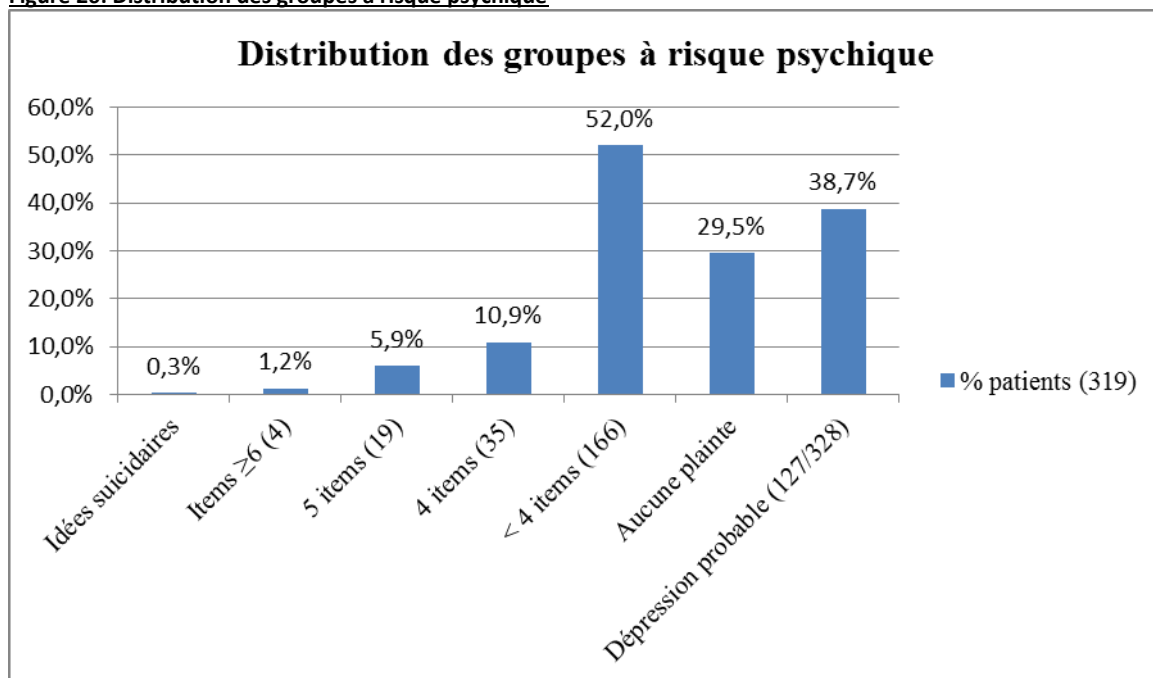
Parmi cette population, on observe que 18.3% des PVVIH déclarent au moins 4 plaintes intégrant le syndrome dépressif. La plainte la plus fréquente est la fatigue chez 45.8% des patients. Elle est suivie des troubles du sommeil et des troubles de l’humeur.

**Figure 25: Répartition des plaintes psychiques**



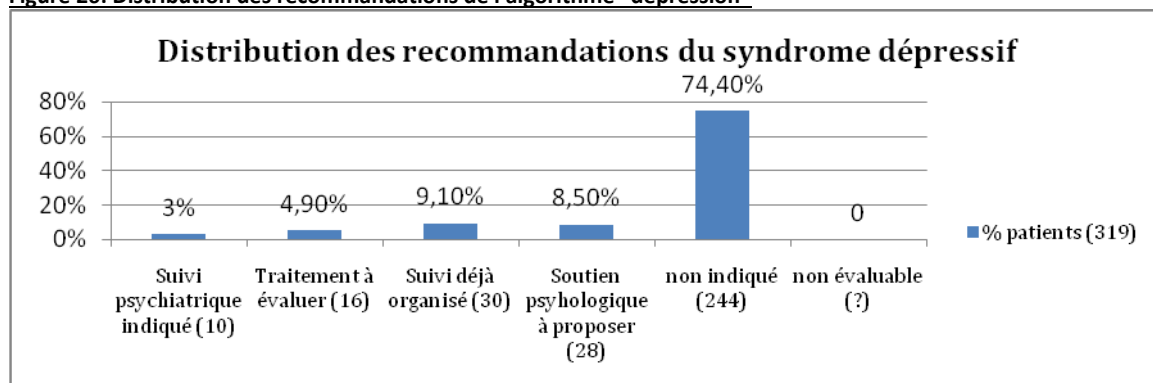
Seulement un tiers de la population (29.5%) ne présentent aucune plainte d’ordre psychique. Un diagnostic de dépression est probable chez 127/328 patients.

**Figure 26: Distribution des groupes à risque psychique**



Cependant, l’algorithme « dépression » permet de préciser que 54 patients nécessitent une prise en charge d’un éventuel syndrome dépressif avec 3% qui nécessitent une prise en charge spécialisée et 4.9% une initiation de traitement.

**Figure 26: Distribution des recommandations de l'algorithme "dépression"**



## D. Récapitulatif des taux de couverture et des taux de pertinence :

**Tableau N°2 : Taux de couverture et Taux de pertinence**

Examens	% recommandés	Taux de couverture	Taux de pertinence
Consultation de cardiologie	218/326 (66.9%)	133/218 (61%)	198/326 (60.7%) p<0,0001
Epreuve d'Effort	190/321 (59.2%)	84/190 (44.2%)	169/321 (52.6%) p=0.0027
Echographie TSAo	194/326 (59.5%)	64/194 (33.6%)	159/326 (48.7%) p=0.006
Echographie abdominale	294/327 (89.9%)	186/294 (63.3%)	206/327 (62.9%) p=0.0059
Fibroscann	180/326 (55.2%)	59/180 (32.8%)	188/326 (57.7%) p< 0.0001
Ostéodensitométrie	112/325 (34.5%)	42/112 (37.5%)	143/325 (44%) p=0.23
Frottis du col	79/84 (95.3%)	70/79 (88.6%)	72/84 (86.7%) p <0.0001
Frottis anal	146/327 (44.6%)	67/146 (45.9%)	225/327 (68.9%) p<0.0001
Test Neurocognitif	90/325 (27.7%)	33/90 (36.6%)	216/325 (66.4%) p=0.015

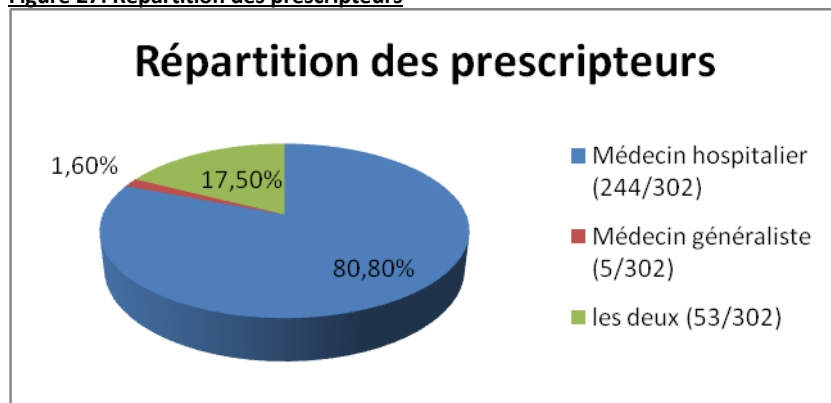
Le taux de couverture moyen est de 49.3% (32.8%-88.6%). Les comorbidités neurocognitives, osseuses et hépatiques ne sont couvertes qu'aux un tiers des besoins.

Le taux de pertinence est estimé en moyenne à 60.9% (48.7%-86.7%). Le taux de pertinence concernant la prescription d'ostéodensitométrie se retrouve en dernière position avec moins de la moitié des patients ayant une prise en charge en adéquation avec les recommandations.

## E. Analyse du rôle du médecin traitant :

La totalité des patients sont suivis à l'hôpital. Pour moins d'un quart (58/289) des patients, le médecin hospitalier est le médecin traitant.

**Figure 27: Répartition des prescripteurs**



Seulement 34.9% (101/289) déclarent être suivis par leur médecin généraliste pour la prise en charge d'autres pathologies. La majorité (45%) ne voit que rarement leur médecin traitant.

La grande majorité des dépistages de co-morbidités (80.8%) est prescrite des par le médecin hospitalier.

## F. Analyse du ratio CD4/CD8

Un ratio CD4/CD8 bas < 0.75 est corrélé au nombre de facteurs de risque (cardiovasculaires, d'ostéoporose, rénaux, métabolique), au sexe, au nadir de CD4 mais pas au nombre de comorbidités.

	<i>Ratio CD4/CD8 &lt;0.75 Moyenne ±sd</i>	<i>Ratio CD4/CD8 &gt;0.75 Moyenne ±sd</i>	<i>p</i>
<b>Sexe (F/H)</b>	23/97(23.7%)	44/96(45.3%)	0.034
<b>Nadir CD4</b>	167±15	273±14	0.0001
<b>Nb de FDR Cardiovasculaire</b>	3.8±1.5	2.5±1.4	0.0001
<b>Nb de FDR Métabolique</b>	2.3±1.4	1.9±1.4	0.0089
<b>Nb de FDR Rénaux</b>	2.8±1.4	1.9±1.1	0.0001
<b>Nb de FDR d'Ostéoporose</b>	2.1±1.2	1.7±1.1	0.0059
<b>Nb de FDR de Fibrose</b>	1.01±1	0.90±0.9	0.09
<b>Nb de FDR de Stéatose</b>	1.8±1.4	1.6±1.4	0.22
<b>Nb de FDR de dépression</b>	2.1±1.4	2.1±1.4	0.92
<b>Nb de comorbidités</b>	1.9±1.3	1.7±1.3	0.21
<b>FDR prédictifs d'un Ratio CD4-CD8 bas</b>			

# DISCUSSION

---

Avec près de la moitié de la population qui présentent au moins de deux comorbidités après 50 ans, les résultats de cette étude confirment les faits déjà exposés par Guaraldi & al<sup>16</sup> en terme de prévalence et de précocité.

## ➤ DISCUSSION AUTOUR DE LA COMORBIDITE PSYCHIATRIQUE:

La comorbidité psychiatrique est la comorbidité la plus représentée : 36.7% des patients déclarent avoir un ATCD de dépression, et 18.3% ont au moins 4 plaintes dépressives au moment de l'étude. Ces résultats sont proches des données de l'étude ANRS VESPA2 retrouvant 12% des patients qui déclarent un épisode dépressif dans l'année<sup>3</sup>.

La prévalence dans les autres études peut varier de 20% à 50%<sup>107</sup>, mais reste au moins deux fois plus fréquente que dans la population générale, dont la prévalence est estimée entre 8 et 14%<sup>108</sup>. Dans notre étude, 16.9% des patients nécessitent une prise en charge, et seulement 9.1% ont déjà un suivi spécialisé. Il existe donc un réel besoin en matière de dépistage et de prise en charge de cette comorbidité qui est sous-estimée.

Le questionnaire utilisé dans cette étude peut être discutable car même si la sensibilité de cette méthode est de 96%, la spécificité n'est que de 57% pour les deux premières questions et nécessite une confirmation du diagnostic<sup>106</sup>. En effet, dans cette étude, 38,7% des patients ont un diagnostic de dépression probable mais seulement 18.3% ont plus de quatre plaintes. Il s'agit, au final, d'un moyen simple, accessible à un praticien non spécialisé dans ce domaine, permettant de formuler une probabilité de diagnostic et d'adapter sa prise en charge au contexte clinique.

## ➤ DISCUSSION AUTOUR DE LA COMORBIDITE CARDIO-VASCULAIRE :

Dans notre étude, avec plus de la moitié des patients (58.3%) ayant plus de trois FDR cardio-vasculaire, la comorbidité cardio-vasculaire, représente un poids en matière de dépistage.

En effet, elle tient le rang des 1ere cause de mortalité dans le monde. Le taux annuel de décès tend à augmenter : 16.7 millions en 2002 à 23.9 millions en 2030.<sup>109</sup> Les PVVIH ont un RCV majorée par rapport à la population générale<sup>29, 32, 110, 111</sup>. La méta-analyse récente d'Islam et al.<sup>112</sup>, regroupant 23 études sur l'incidence des pathologies cardio-vasculaires, retrouve un RR moyen de 1.61 chez le PPVIH sans traitement en comparaison à la population non infectée. (IC 95%, 1.43 à 1.81, p<0.001), de 2.00 (IC 95%, 1.70 to 2.37 ; p<0.001) chez le PVVIH sous ARV en comparaison à la population générale, et de 1.52 (IC 95%, 1.35 to 1.70 p=0.001) du PVVIH sous ARV en comparaison d'un patient naïf de traitement. Cette étude retrouve aussi que le risque se majore en fonction du type d'ARV, de la durée d'exposition, en particulier avec les patients exposés aux IP/r et d'un taux de CD4 bas.<sup>112</sup>

Les PPVIH nécessitent donc une attention particulière. Dans notre étude, on estime à 40.2% le nombre de patients devant bénéficier d'un dépistage ou d'un suivi régulier avec un cardiologue, et à moins d'un quart nécessitant la réalisation d'une EE.

Le taux de couverture pour la consultation de cardiologie de 60.2% est relativement optimal avec un taux de pertinence à 60.7%. La couverture est moins bonne pour la prescription d'exams

complémentaires, pouvant être expliquée par les particularités des recommandations chez le PVVIH, qui sont, peut-être, peu intégrées par les médecins spécialistes de ce domaine.

L'utilisation du score de Framingham peut être discutée chez dans le PVVIH. Ce modèle est limité et conçu à partir des FDR traditionnels observées dans la population générale. Le score D.A.D a été conçu spécifiquement pour les PVVIH <sup>113</sup>. Il s'agit du seul score, qui introduit au sein de son équation le risque d'exposition aux ARV (prise IP (Indinavir, Lopinavir) et d'Abacavir), en plus des facteurs généraux (âge, sexe, TA systolique, cholestérol total et HDL, tabac, ATCD familiaux et diabète). De fait, la proportion de patients avec un RCV moyen calculée avec D.A.D, est plus importante qu'avec les autres scores<sup>113</sup>. Cependant, ces résultats dépendent de la démographie de la population (l'âge moyen avoisine les 40 ans-45ans dans la plupart des études), et de l'appariement ou non des facteurs de risque. Tout de même, l'utilisation de D.A.D serait plus prédictive que le score de Framingham <sup>114, 115</sup>.

Dans notre étude, on observe que la part du RCV moyen est importante. En utilisant le score D.A.D pour ces patients, il est probable que le RCV soit encore majoré.

Dans une publication récente, D'Agostino fait un état des lieux sur les corrélations entre les différents scores d'évaluation du RCV de la population générale entre eux et avec le score D.A.D, en concluant qu'il est indispensable actuellement, de construire un score solide adapté aux PVVIH<sup>115</sup>.

Derrière le calcul du RCV existe à la fois un enjeu pour le patient, en influençant la stratégie de dépistage dont le but est de prévenir la morbi-mortalité, mais aussi un enjeu économique, en limitant la surprescription d'examen non indiqués.

Outre le dépistage, la prise en charge des facteurs de risque est indispensable. Une étude italienne <sup>116</sup> retrouve une diminution du RCV entre 2005 et 2011, passant, en moyenne, de 8.6% à 7.9% respectivement. Ceci étant probablement corrélé à un meilleur profil immunologique, métabolique et cardio-vasculaire, expliqué par la limitation des FDR et l'utilisation de nouveaux ARV moins délétères sur le plan métabolique.

Concernant les ARV, actuellement, seule l'exposition aux IP est prise en compte comme FDR propre aux VIH. L'utilisation de l'Abacavir influençant le RCV est actuellement sujet à controverse <sup>121</sup>. Certaines études retrouvent un RCV relatif plus important chez les patients sous Abacavir <sup>111, 117, 118, 119</sup>, dont le RR moyen de pathologie cardio-vasculaire est estimé à 1.80 (IC 95%, 1.43-2.26 p<0.001) chez les patients recevant de l'Abacavir et 1.45 (IC 95%, 1.23-1.77, p<0.001) chez ceux n'en recevant pas. L'étude de Choi et al. <sup>120</sup> observe une association entre l'utilisation du Ténofovir et l'insuffisance cardiaque (HR 1.48, CI 1.02-3.24), et entre l'Abacavir et la survenue d'événements cardio-vasculaire (HR 1.48 ; CI 1.08-2.04).

A l'inverse, les études sur les nouvelles générations d'IP sont en cours d'évaluation mais elles semblent conclure à une moindre toxicité de celles-ci.

Le syndrome métabolique et la lipodystrophie sont des FDR reconnus d'athérosclérose <sup>122, 123</sup>.

Autant de FDR qu'on pourrait envisager de prendre en compte dans le futur dans le calcul du RCV, et par extension dans la stratégie de dépistage de la comorbidité cardio-vasculaire.



## ➤ DISCUSSION AUTOUR DE LA COMORBIDITE HEPATIQUE :

Alors que les hépatopathies sont sources de morbi-mortalité : Elles représentent la troisième cause de mortalité du PVVIH<sup>13</sup> et la deuxième place en termes d'incidence<sup>15</sup>.

Dans notre étude, La fibrose hépatique est la deuxième comorbidité en termes de fréquence.

Notre algorithme détermine que près de la moitié des patients ont une indication de fibroscan/fibrotest. Le taux de couverture ne dépasse pas les 32.8%. En revanche, le taux de pertinence de 57.7% est adéquat, suggérant que les indications de prescriptions sont bien intégrées par les praticiens. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que le diagnostic de stéatose hépatique a été intégré à l'algorithme de fibroscan, et qu'actuellement, il n'existe pas de consensus clair quant à la conduite à tenir devant un tel diagnostic. Ceci peut concourir au défaut de prescriptions observé.

Le suivi des coinfections étant, de leur côté, en adéquation avec les recommandations. Cela peut expliquer la différence entre le taux de couverture faible et taux de pertinence « acceptable ». Dans notre étude, 88,3% des patients ayant une HVC chronique active ont bénéficié d'un fibroscan dans les trois ans.

Notre algorithme du dépistage des hépatopathies retrouve qu'un tiers des patients ont une indication d'échographie abdomino-pelvienne.

Il est reconnu que la stéatose hépatique intègre une entité plus vaste d'hépatopathie stéatosique appelée NAFLD, définie par une accumulation de plus de 5% de graisses au niveau hépatique, en l'absence de facteurs secondaires impliqués dans l'infiltration de lipides (consommation excessive d'alcool, hépatites virales ou autres pathologies inductrices). Dans cette étude, la distinction sur l'origine de la stéatose hépatique n'a pas été faite.

La prévalence de NAFLD, rapportée autour de 20-30%<sup>124, 125</sup> dans la population générale, est variable selon le type de population étudiée et le moyen diagnostique. Chez le VIH, la prévalence, de l'ordre de 30-45%<sup>126, 127, 128</sup>, reste un peu plus élevée. En effet, la présence d'une infection VIH (associée ou non à l'hépatite C) augmente le risque de stéatose avec un OR à 3.99<sup>129</sup>.

La prévalence retrouvée dans notre étude n'est que de 18.2% et se situe en dessous des seuils constatés dans la littérature. Ceci pouvant être lié à la technique d'examen utilisé, l'échographie sous-estimant le diagnostic. En revanche, le taux de couverture et le taux de pertinence de la prescription sont « acceptables », suggérant que la réalisation de l'échographie abdominale est prescrite en adéquation avec les recommandations ; les médecins ayant probablement intégré à leurs pratiques les FDR de stéatose hépatiques.

Malgré ces chiffres, on peut supposer qu'il existe un réel besoin en matière de prescription d'échographie afin de dépister l'ensemble des patients avec une stéatose hépatique, pas forcément liée à une coinfection virale.

La problématique principale de la NAFLD réside dans sa progression potentielle vers une NASH puis vers la fibrose et ses complications. Certaines études rapportent que 5% des NAFLD évolueront vers une NASH, et 9-20% des NASH évolueront vers une cirrhose sur une période de 5-10 ans<sup>130</sup>.

Avec l'augmentation du nombre de patients en surpoids, obèses, diabétique ou souffrant d'un syndrome métabolique, le diagnostic et la conduite à tenir devant une suspicion de NAFLD risque de prendre une place considérable au sein des comorbidités hépatiques et des comorbidités en général. Certaines études suggèrent que d'ici 20 ans, la NASH sera la cause prédominante de cirrhose justifiant une transplantation hépatique.<sup>131, 132</sup> Peu d'études ont étudié cette problématique chez PVVIH mais on peut imaginer que, cumulant les facteurs de risque de fibrose et ayant une plus forte prévalence de FDR de stéatose hépatique, ils seront plus touchés par ce genre de pathologie.

Actuellement, l'addition des FDR tels que les virus hépatotropes, l'exposition aux ARV, les désordres métaboliques et le VIH font le lit de la fibrose hépatique. En plus d'être un FDR de progression plus rapide et plus fréquente vers la fibrose chez le co-infecté VHC/VHB, plusieurs études observent que les patients mono-infectés VIH sont aussi à risque d'hépatopathie. Ceci témoigne du rôle joué par certains ARV<sup>133, 134, 66</sup> et de la toxicité propre du VIH.<sup>135</sup>

#### ➤ DISCUSSION AUTOUR DE LA COMORBIDITE OSSEUSE :

La comorbidité osseuse est plus fréquente dans la population VIH que dans la population générale<sup>136</sup>. En effet, la méta-analyse de Short et al. retrouve 3.7 fois plus de risque d'ostéoporose et de 6.7 fois plus de risque d'ostéopénie chez le PVVIH, en comparaison à la population générale<sup>56</sup>.

Dans notre étude, la prévalence d'ostéoporose coïncide aux taux retrouvés dans la littérature (en moyenne 15%).<sup>137, 138</sup>

Les FDR liés au VIH se surajoutent aux FDR d'ostéoporose commun à la population générale. Après ajustement de ces derniers, on observe la persistance d'un surrisque chez le patient infecté, suggérant que les facteurs propres au VIH participent de façon non négligeable.<sup>139</sup>

L'ostéoporose chez le PVVIH concerne une population jeune et n'épargne pas les hommes, ce qui contraste avec la population générale<sup>140</sup>.

De plus, lors de la survenue d'une fracture de fragilité, l'ostéoporose est retrouvée dans 20% et 79% des cas<sup>141</sup>. C'est un FDR majeur de fracture et la survenue ces dernières a des conséquences sur la vie des patients : 20% des patients décèdent dans les 5 ans après une fracture vertébrale ou de la hanche, dont la plupart des décès se produisent les 6 premiers mois et 40% des patients sont toujours dépendants une année après.<sup>142</sup>

La proportion de fractures semble plus importante chez le PPVIH mais la plupart des études n'ont pas évalué la corrélation avec la densité osseuse<sup>143, 144, 145</sup>. La méta-analyse récente de Shiao et al, retrouve un risque augmenté mais modéré de 1.35 de survenue de fracture de fragilité chez le PVVIH<sup>144</sup>. Prior et al.<sup>145</sup> reporte un taux de fracture plus important chez les femmes infectées par le VIH en comparaison à la population générale mais avec des densités minérales osseuses similaires.

Le score de Frax donne une probabilité de fracture à 10 ans mais ce score n'est pas validé au cours de l'infection VIH et certaines études montrent une sensibilité faible de l'ordre de 37.5 % et une spécificité de 77%<sup>146</sup>.

En effet, à l'image des recommandations canadiennes, anglaises ou américaines, nous pourrions intégrer un score de risque de fracture tel que le FRAX<sup>147</sup> ou le CAROC<sup>148</sup> mais adapté avec les FDR spécifiques du VIH.

En effet, de multiples facteurs contribuent au développement de l'ostéoporose. Les IP pourraient induire un vieillissement prématuré des précurseurs des ostéoblastes<sup>149</sup>. Le remplacement du Ténofovir par l'Abacavir améliore la DMO mais la différence n'est pas significative<sup>150</sup>. A ce jour, aucun consensus n'est clairement défini sur la conduite à tenir lors d'une ostéoporose chez un patient sous Ténofovir.

#### ➤ DISCUSSION AUTOUR DE LA COMORBIDITE RENALE :

7.3% des patients ont une protéinurie pathologique dans notre étude. La prévalence des patients atteints de MRC stade 1 ou 2 est particulièrement élevée en comparaison à d'autres études<sup>151, 82</sup>. En revanche le taux IRC de 2.10% correspond approximativement aux valeurs retrouvées dans la littérature (5%-10%)<sup>82, 84, 152</sup>. La méta-analyse d'Islam et al.<sup>81</sup> retrouve un risque relatif de MRC de

3.87 (95% IC 2.85-6.85) chez les PVVIH par rapport à la population non infectée. Considérant que les stades de pré-IRC sont des facteurs prédictifs de progression<sup>81,154</sup> et qu'un peu moins de la moitié dans notre étude souffre de MRC stade 1 ou 2, une vigilance est de rigueur.

Nous n'avons pas pu prendre en compte l'ethnie africaine qui est un FDR important de MRC.

On peut espérer que la surveillance combinée de la clairance de la créatinine et la protéinurie permettra de limiter l'entrée dans une IRC, d'en limiter sa progression et ses dommages collatéraux. En effet, en plus d'être FDR de pathologie cardio-vasculaires<sup>153, 154</sup> la fonction rénale est un facteur indépendant majeur de mortalité<sup>155</sup>.

Reynes et al.<sup>156</sup>, sur une étude de 1200 patients, sépare les atteintes glomérulaires d'origine vasculaires (les principaux FDR sont l'âge, le diabète et l'HTA), des atteintes tubulaires liées à certains facteurs propres au VIH (la prise de Ténofovir, la co-infection VHC et le stade SIDA). Ces considérations pourront être intégrées dans un nouvel algorithme.

#### ➤ DISCUSSION AUTOUR DES TNC :

Il est important de bien différencier les plaintes cognitives obtenues par le questionnaire, et le diagnostic de TNC qui est confirmé par une batterie de tests, réalisés par un neuropsychologue.

Dans notre étude, la prévalence est de 11.6%. Ce chiffre est plus bas que ceux rapportés dans la littérature, estimant la prévalence entre 35-60%<sup>98, 102,157, 158, 159</sup> avec une majorité de formes asymptomatiques<sup>98</sup>.

Dans notre étude, un peu moins d'un patient sur cinq présente une plainte cognitive et nécessite des investigations supplémentaires. Ce chiffre correspond à ceux observés dans une l'étude de Simioni et al.<sup>98</sup> utilisant le même test rapide, et dont 84% des plaignants souffraient, au final, de TNC. De plus, Simioni et al. souligne aussi que, parmi les PVVIH qui n'ont aucune plainte cognitive, 64% ont au final un TNC, majoritairement au stade ANI.

Pour ces raisons, ce questionnaire de plaintes cognitives, bien que recommandé, n'a pas fait l'objet d'un total consensus.

Le taux de couverture dépasse à peine un tiers des patients. Ces chiffres suggèrent que notre population est globalement peu dépistée à des stades précoces de TNC, et ils témoignent d'un besoin en matière de dépistage de la population étudiée.

Les études rapportent une très faible proportion de PVVIH au stade de démence. L'évolution entre les différents stades est pour le moment peu explorée, tant sur le plan épidémiologique que physiopathologique. En Comparaison à la population générale, les désordres cognitifs sont plus élevés et augmentent en fonction du stade SIDA<sup>160</sup>.

Plusieurs études, dont une récente<sup>161, 103</sup>, mettent l'accent sur de nombreux FDR (l'âge, la durée d'infection par la VIH1, le taux de CD4 bas et une charge virale initialement élevée) pouvant expliquer l'incidence et la fréquence des TNC plus importante chez les PVVIH.

La comorbidité TNC a un impact sur la qualité de vie, sur l'observance et c'est un facteur prédictif de morbi-mortalité<sup>162</sup>.

Une vigilance s'impose, et la dépister de manière éclairée est donc indispensable pour cette population vieillissante et fragilisée.

## ➤ DISCUSSION AUTOUR DES CANCERS VIRO-INDUITS :

Les PVVIH ont 29 fois plus de risque de développer un cancer du canal anal que la population générale <sup>163,164</sup>. En France, 9% des cancers non classant SIDA sont des cancers du canal anal chez l'homme et 4% chez la femme, tenant, respectivement, le troisième et septième rang. <sup>165</sup>

La prévalence de lésions de haut grade, évaluée par frottis anal, avoisinerait des taux élevés, entre 43-52% parmi les HSM infectés par le VIH et apparaît en augmentation. <sup>166, 167, 168</sup>. Chez la femme VIH, la prévalence serait plus basse de l'ordre de 8-25% tous grades confondus. <sup>169, 170</sup>

Dans notre étude, nous n'avons retrouvé qu'un taux faible de frottis pathologique (10.1%) et un taux de couverture de 45.9%. Ces résultats suggèrent qu'il existe un réel besoin en dépistage dans cette population.

La plupart des études retrouvant des taux importants combinent le frottis et l'AHR, voir directement l'AHR. <sup>167</sup> L'AHR, actuellement peu réalisée en France, n'est pas utilisée dans le CHU de Nice.

Par extension, on peut se poser la question de la performance du frottis et de sa qualité. En effet, la sensibilité de la cytologie anale est modérée, d'environ 70 %, et la spécificité est de 67% <sup>95</sup> supposant que la capacité de diagnostiquer, à lui seul l'ensemble des lésions, est moyenne, pouvant expliquer les chiffres retrouvés dans notre étude.

Il faut quand même rester prudent sur la stratégie de dépistage à adopter et ne pas avoir un comportement trop alarmiste. En effet, en premier lieu, il existe, pour le moment, que peu d'études qui ont explorées la progression entre les différents grades. On pourrait penser, à tort, que la présence d'une dysplasie équivaut à l'apparition d'un cancer, alors qu'à l'image du cancer du col, il existe très certainement une clairance virale importante. L'incidence des AIN a augmenté, mais le nombre de cancer de la marge anal est resté stable <sup>171</sup>. Ce constat est à mesurer, car le cancer épidermoïde évolue lentement sur une période de 10-15 ans.

De plus, le frottis et surtout l'AHR peuvent être considérés comme « un acte invasif » du point de vue du patient. Multiplier les examens de cette zone intime pourrait braquer certains, et réduire la compliance et la prise en charge future.

Enfin, un taux de CD4 bas, une charge virale détectable, un tabagisme actif semblent augmenter le risque de lésions de haut grade du cancer anal ou cervical <sup>169, 172, 173, 174</sup>. Autant de facteurs de risque qui pourraient mieux cibler les sous populations à risque.

Il n'y a actuellement pas de consensus international reconnu, et il est actuellement difficile de les calquer aux recommandations bien définies du cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col de l'utérus est le huitième cancer en termes d'incidence. Les femmes VIH sont plus à risque de développer une dysplasie et un cancer du col de l'utérus que dans la population générale <sup>4</sup>. La mise en place d'un dépistage plus fréquent chez les PVVIH a montré un impact positif sur la survenue du cancer du col en réduisant drastiquement son incidence <sup>175</sup>.

En 2010, en France, l'HAS alertait sur le fait que la couverture de dépistage du col de l'utérus était sous-optimale avec plus de 50 % des femmes pas ou trop peu dépistées, et environ 40 % des femmes dépistées trop fréquemment. Seulement 10 % des femmes bénéficient d'un dépistage dans l'intervalle recommandé <sup>96</sup>.

Dans notre étude, le taux de couverture s'élevant à 88.6%, est de qualité. Ceci peut être expliqué par le fait que :

- La prise en charge du dépistage du cancer du col de l'utérus est bien codifiée
- les indications sont simples et intègrent peu de FDR
- Enfin, il bénéficie d'une campagne de dépistage dans la population générale.

Il est probable, que dans un avenir proche, il apparaisse de nouvelles modalités de dépistage espaçant le délai de réalisation du frottis chez la PVVIH. Une étude récente soulignant le fait que le risque de lésions précancéreuses à 5 ans chez la patiente VIH, sans ATCD, est similaire aux femmes non infectées par le VIH. <sup>176</sup>

#### ➤ DISCUSSION AUTOUR DES FACTEURS DE RISQUE :

Les FDR sont très représentés dans cette population et ces taux élevés confirment les résultats déjà observés dans d'autres études de cohortes plus importantes <sup>3,31</sup>.

Dans notre étude, **l'âge**, avec 61.8% des patients de plus de 50 ans, est le 1er FDR non modifiable. Ce pourcentage important est aussi le témoin d'une population qui vieillit et qui est donc, de cette façon, plus sujette aux comorbidités.

Dans notre étude, avec un taux avoisinant les 45%, **le tabac** représente le 1er FDR traditionnel modifiable de plusieurs comorbidités comme les cancers, les pathologies cardio-vasculaires et l'ostéoporose. C'est une cause majeure de mortalité et de morbidité chez les PPVIH avec un risque attribuable estimé à 61.5% contre 34.2% pour la population non infectée. Il réduit l'espérance de vie de 12.3 années. <sup>177</sup>

Dans notre étude, **les troubles métaboliques** surviennent en 2ième position des FDR traditionnels modifiables avec près d'un tiers de la population présentant un syndrome métabolique.

- Outre être un FDR de stéatose, le syndrome métabolique est associé à un risque d'athérosclérose <sup>178</sup> et est responsable d'une augmentation du risque de mortalité <sup>180</sup>. Ce taux retrouvé, coïncide avec les résultats de la littérature et semble équivalent à celui retrouvé dans la population générale (26.5%) <sup>179</sup>, mais aucune étude cas-témoin ne permet de l'affirmer.
- Si le diabète est un FDR classique de la comorbidité cardiovasculaire, les taux de désordres glucidiques et de diabète chez les PVVIH semblent comparatifs à ceux de la population générale, après ajustement des autres FDR. Ceci est surtout observé chez les patients naïfs (3.3 vs 4.8 %). <sup>181,182</sup> Dans cette étude, 8.6% des PVVIH sont atteints de diabète pouvant être expliqué par la forte prévalence chez les patients sous ARV <sup>183</sup>. La prise IP en inhibant la captation du glucose et les analogues de la reverse transcriptase semblent jouer un rôle prépondérant dans le développement de l'insulinorésistance. <sup>184</sup>
- Dans notre étude 16.2% des patients présentent une dyslipidémie. Ces modifications du métabolisme lipidique étaient décrites avant l'arrivée des trithérapies avec des taux élevés de triglycérides. Mais les ARV et, plus particulièrement, les IP sont responsables de perturbations lipidiques plus fréquentes que dans la population générale. <sup>185</sup>

Dans notre étude, l'ensemble des **FDR inhérents à la pathologie VIH** prédominent. En effet, communs à plusieurs comorbidités la lipodystrophie (53.7%), le taux de CD8>800 (51.5%), le nadir CD4 <200 (45.4%) et l'exposition aux ARV, arrivent en première position des FDR les plus fréquents, après l'âge.

La part des FDR propres au VIH est soumise à évoluer. Pour exemple, dans notre étude, le nadir CD4<200 touche près de la moitié des patients, et cette proportion devrait tendre à diminuer dans le futur. En effet, l'instauration des ARV recommandée à partir de 500 CD4/mm<sup>3</sup> et l'accent mis sur le dépistage du VIH, recommandé chez toutes les personnes âgées de 15 à 70 ans <sup>186</sup>, devraient y contribuer.

Seule l'exposition aux ARV est modifiable à ce jour. Dans l'étude, on observe 43% des PVVIH sous IP, reconnues comme étant pourvoyeuses de lipodystrophie et de dyslipidémie qui majorent le RCV. Identifier les risques, surtout ceux modifiables, permet d'aider à la réduction du risque d'apparition de la comorbidité

## ➤ DISCUSSION AUTOUR DU DEPISTAGE

Dans cette étude, le taux de couverture en matière de dépistage n'est pas optimal. Il atteint en moyenne 49.3%, variant de 32.8% à 88.6% selon les comorbidités. On observe que certains domaines, comme le dépistage du cancer du col de l'utérus, ont une prise en charge optimale, en revanche pour la plupart les taux de couverture n'excèdent pas 50% en moyenne. Il s'agit d'une prise en charge exclusivement hospitalière, chez des patients contrôlés sur le plan immunovirologique et bien encadrée par des recommandations. Ce constat peut être expliqué par la complexité de la prise en charge globale du PVVIH et dans le temps imparti d'une consultation. En effet, on compte pour l'ensemble de ces 7 comorbidités, pas moins de 33 facteurs de risque, avec une moyenne de 10 par comorbidités, auxquels s'ajoutent des algorithmes complexes et surtout évolutifs. Dans ces conditions, il n'est pas illogique de penser que la prise en charge de tous ces paramètres ne puissent être évalués lors d'une simple consultation sans une aide informatique. On peut penser que les comorbidités les mieux prises en charge sont celles bénéficiant de campagne d'information dans la population générale et dont les facteurs de risque sont les moins nombreux et les plus facilement identifiables.

Avec un taux de pertinence en moyenne de 60.9% (48.7%-86.7%), on peut estimer que le dépistage est de qualité moyenne mais très peu d'études permettent de comparer nos données et ont évalués le dépistage des comorbidités. Les examens prescrits semblent en accord dans la majorité des cas avec les algorithmes construits pour l'étude et sont certainement proches de ce qui se fait en pratique clinique.

## ➤ ACTEURS DE LA PRISE EN CHARGE :

Dans cette étude, la place du médecin généraliste est limitée. 80% des examens de dépistage sont prescrits par le médecin référent hospitalier, alors que le rapport Morlat <sup>38</sup>, en 2013, insiste sur le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des comorbidités.

Dans une thèse de médecine récente <sup>187</sup>, étudiant « les freins de la prise en charge du PVVIH par le médecin généraliste », 89.7% des PVVIH étaient satisfaits de la prise en charge par ce dernier. Cependant, 97.7% du suivi ne concernait que la prise en charge de maladies bénignes. Cette thèse expose aussi que 80% des médecins généralistes sont prêts à prendre en charge la quasi-totalité des comorbidités, et que 80% des spécialistes sont prêts à les déléguer. Une autre thèse de médecine <sup>188</sup> sur « l'état des lieux de la prise en charge du PVVIH en médecine de ville », a analysé les raisons du « non-investissement des médecins généralistes » et retrouvait les raisons suivantes :

- des consultations trop longues
- un suivi trop complexe
- une proportion faible de patients VIH dans leur patientèle par rapport à l'investissement nécessaire pour une prise en charge correcte.

Un des rôles principal du médecin généraliste en ville, est justement le dépistage de ces comorbidités liées à l'âge dans la population générale, de manière confraternelle. Le médecin généraliste est donc logiquement bien informé des recommandations, intégrant sa pratique quotidienne. Mais le PVVIH, comme il est démontré dans cette étude, présente des singularités tant aussi bien des FDR que des indications de dépistage.

## ➤ LE ROLE DE L'INFLAMMATION DANS LES COMORBIDITES

Les FDR ne permettent pas d'expliquer totalement la surmorbidity observée chez les PPVIH. Comme expliqué dans l'introduction, l'inflammation et l'activation immune jouent un rôle central dans la pathogénèse des comorbidités. Même avec une charge virale indétectable il existe un état inflammatoire persistant chez les PVVIH. Plusieurs études retrouvent une augmentation de certains marqueurs inflammatoires. Si l'on compare à la population générale, de nombreux marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, D-dimères, CD14s, CD38, TNF) sont augmentés au cours de l'infection VIH ainsi que lors d'évènements cardiovasculaires<sup>32, 189</sup>

Cette inflammation chronique serait associée au risque de mortalité<sup>190</sup>, et certains marqueurs inflammatoires sont prédictifs de la mortalité chez les PPVIH, quelle que soit la cause du décès (immunodépression ou comorbidités)<sup>191</sup>. La CRP, l'IL-6 les D-dimères sont les plus fréquemment cités.<sup>192</sup>

La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires jouerait aussi un rôle majeur dans la survenue de ces comorbidités.<sup>193, 194, 195, 196</sup> Dans une étude cas-témoin<sup>200</sup>, la présence de NAE chez des patients avec une charge virale < 400 copies est corrélée à l'augmentation d'IL-6, de CD14s et des D-dimères.

Des données récentes ont montré une association entre le ratio CD4/CD8 avec l'activation immune mais aussi avec les infections liées au SIDA, la fibrose hépatique et les comorbidités.<sup>197, 198, 199</sup>

Dans notre étude, nous avons montré qu'un ratio CD4/CD8 bas < 0.75 est corrélé au nombre de FDR cardiovasculaires, d'ostéoporose, rénaux, métabolique, du sexe, du nadir de CD4. En revanche, ce n'est pas significatif avec le nombre de comorbidités.

Seule une étude prospective mesurant l'incidence des comorbidités pourrait valider l'intérêt du ratio dans le dépistage des comorbidités. Le suivi des patients pendant 5 ans dans le protocole CO-ADAPT devrait nous apporter une réponse plus précise.

Si l'inflammation est bien la clé de voute des comorbidités, les recherches futures visant à réduire l'activation pourrait permettre de diminuer l'incidence des comorbidités. De nombreux essais sont en cours.

## ➤ LES PERSPECTIVES

Que ce soit du point de vue du médecin hospitalier que du médecin généraliste, le nombre important de FDR et la complexité de certains consensus rendent la gestion des comorbidités difficile à appliquer. Comme recommandé par l'HAS en 2012, dans le cadre de la prise en charge de maladie chronique, un PPS a été créé comprenant les algorithmes exposés dans l'étude, auxquels il faut ajoute les thèmes suivant :

- Troubles métaboliques, diététique et endocrinologique-\*9
- BPCO et tabacologique (aide au sevrage)
- Education thérapeutique (observance, prises de risques sexuels et conduites addictives)
- Troubles sexuels.

Ce PPS permet de centraliser la conduite à tenir par comorbidité en temps réel, afin d'assurer, de façon optimal les examens de dépistage et d'organiser le suivi du PVVIH dans le cadre d'un bilan annuel, comme recommandé par le rapport Morlat. Il s'agit d'un outil informatisé simple pouvant faire le lien avec les différents intervenants de soins (Médecins généralistes, Médecins spécialistes, Médecins de SSR...).

Il est actuellement d'utilité exclusivement hospitalière et en cours d'évaluation. Mais, l'objectif est de le mettre sous forme d'un outil informatique applicable sur tablette informatique, et ainsi de le mettre à disposition de l'ensemble des médecins en charge du patient. Il permettra d'assurer une continuité des soins et de consolider le réseau de soins.

## ➤ LES LIMITES

Il s'agit d'une sous étude d'une cohorte de 1400 patients. Seuls les 328 premiers patients ont été inclus dans cette étude. Il existe un biais de recrutement car la proportion de patients suivie par les médecins hospitaliers n'est pas encore représentative de la file active des patients suivis au CHU de Nice. Il faudra réévaluer les résultats une fois la cohorte complètement constituée, afin que ces prescriptions soient les plus représentatives de la pratique hospitalière au CHU de Nice.

Les algorithmes, construits à partir des recommandations et consensus, présentent tout de même quelques particularités et devront être validés en comité pluridisciplinaire. Ils nécessiteront probablement un réaménagement en fonction de l'influence ou de la découverte de nouveaux FDR. En effet, certains FDR, notamment ceux propres au VIH, sont soumis à évoluer et donc à être introduits ou retirés dans le futur pour certains algorithmes.

Tous les FDR n'ont pu être intégrés dans les questionnaires, et donc pris en compte dans les algorithmes.

Les informations de cette étude sont tirées en partie d'un questionnaire patient, et la subjectivité de ce dernier a pu entraîner des erreurs. Pour exemple, le taux de prévalence qui est calculé à partir de faits passés, et reposant sur la déclaration du patient.

Enfin, seule l'incidence des comorbidités permettra d'évaluer le rôle des FDR et le rôle de l'inflammation.



# Conclusion

---

Le dépistage des comorbidités reste à améliorer. La population vieillissante et la pathologie se chronicisant, les PVVIH sont, et seront amenés de plus en plus à être suivis par les médecins généralistes. Le dépistage des comorbidités sera alors de leur responsabilité.

Un des rôles prédominant dans la pratique du médecin généraliste est la prise en charge et le suivi de manière confraternelle de ces comorbidités liées à l'âge dans la population générale.

Ce PPS pourrait faire le lien avec la médecine générale et favoriser le suivi des comorbidités du PVVIH en ville. Un exemple de P.P.S figure à la dernière page de la thèse.

# BIBLIOGRAPHIE :

---

- (1) Ndawinz JD, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data: results for France AIDS,2011; 25:1905-13.
- (2) Françoise Cazein (f.cazein@invs.sante.fr), Florence Lot, Josiane Pillonel, Yann LeStrat, Cécile Sommen, Roselyne Pinget, Stéphane Le vu, Sylvie Brunet, Damien Thierry, Denys Brand, Marlène Leclerc, Lotfi Benyelles, Clara DaCosta, Francis Barin, Caroline Semaile. Découvertes de séropositivités VIH et SIDA – France 2003-2012. 154|1er avril 2014|BEH 9-10
- (3) Rosemary Dray-Spira (rosemary.dray-spira@inserm.fr), Kyigan Wilson d’Almeida, Cindy Aubrière, Fabienne Marcellin, Bruno Spire, France Lert et le groupe Vespa 2. Etat de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées. Premiers résultats de l’enquête ANRS-VESPA2. BEH 26-27, 02/07/2013, 285-292
- (4) Base de données hospitalière française sur l’infection à VIH (FHDH – ANRS CO4). Retour d’informations clinico-épidémiologiques (RICE). Février 2013.
- (5) Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M and co. Changes in risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population.
- (6) Harrisson KM, Song R, Zhang X. Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. J Acquir Immune Defic Syndr 2010, 53: 124-130.
- (7) Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ and co. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. AIDS 2012, 26: 335-343.
- (8) Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Group (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C and co. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4>500/ mm3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. Int j Epidemiol 2012;41: 433-445.
- (9) T. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C and co. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. AIDS 2014, 28:1193-1202
- (10) Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC and al. HIV outpatient study investigators mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. Acquir Immune Defic syndr. 2006 sep; 43 (1): 27-34. 7
- (11) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G and co. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. Ann Intern Med 2007, 146: 87-95.
- (12) Martinez E, Milinkovic A, Buira E, De Lazzari E et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. HIV med 2007, 8:251-258.
- (13) Morlat Ph. Roussillon C, Henard S and al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. AIDS 2014, 28:1181-1191.
- (14) Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A et al. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. AIDS 2012, 26:315.
- (15) Masià M, Padilla S, Alvarez D et al. Risk, predictors and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. AIDS 2013, 27:181-189.
- (16) Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F and co. Premature age related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. CID 2011, 11:1120-1126.
- (17) Lhose N, Gerstoft j, Kronborg G et al. Comorbidity acquired before HIV diagnosis and mortality in persons infected and uninfected with HIV: A danish population based cohort study. J Acquir Defic Syndr 2011, 5:334-33.
- (18) Denise C Hsu1, Irini Sereti and Jintanat Ananworanich. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. AIDS Research and Therapy 2013, 10:29
- (19) Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. J Pathol. 2008 Jan;214(2):231-41.
- (20) Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, Margolick JB. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011 Sep;66(9):1030-8.
- (21) Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, Margolick JB; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007 Nov;62(11):1279-86.
- (22) Gougeon ML, Montagnier L. Apoptosis in AIDS. Science. 1993 May 28;260(5112):1269-70.

- (23) Lawn SD, Butera ST, Folks TM: Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev* 2001, 14:753-777.
- (24) Patterson S, Moran P, Epel E, Sinclair E, Kemeny ME, Deeks SG, Bacchetti P, Acree M, Epling L, Kirschbaum C, Hecht FM. Cortisol patterns are associated with T cell activation in HIV. *PLoS One*. 2013 Jul 26;8(7):e63429
- (25) Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, Martin JN, Deeks SG: Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009,23 :1059-1067.
- (26) Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*, 2006 (12):1365-71.
- (27) Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Castagna A, Galli M, Verucchi G, Antinori A, Costantini A, Giacometti A, di Caro A, D'Arminio Monforte A; ICONA Foundation Study Group Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS*. 2011 Jul 17;25(11):1385-94.
- (28) van de Berg PJ, Heutink KM, Raabe R, Minnee RC, Young SL, van Donselaar-van der Pant KA, Bemelman FJ, van Lier RA, ten Berge IJ Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature. *J Infect Dis*. 2010 Sep 1;202(5):690-9.
- (29) Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010; 170 :1228-38.
- (30) Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59551.
- (31) Armah KA, McGinnis K, Baker J, Gibert C, Butt AA, Bryant KJ, Goetz M, Tracy R, Oursler KK, Rimland D, Crothers K, Rodriguez-Barradas M, Crystal S, Gordon A, Kraemer K, Brown S, Gerschenson M, Leaf DA, Deeks SG, Rinaldo C, Kuller LH, Justice A, Freiberg M. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55(1):126-36.
- (32) Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patient with human immunodeficiency virus disease. *J Clin endocrinol Metab* 2007; 92:2506-2512.
- (33) Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:471-477.
- (34) Shoptaw S, Stall R, Bordon J, Kao U, Cox C, Li X, Ostrow DG, Plankey MW. Cumulative exposure to stimulants and immune function outcomes among HIV-positive and HIV-negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Int J STD AIDS*. 2012 Aug;23(8):576-80.
- (35) Fuster D, Cheng DM, Quinn EK, Armah KA, Saitz R, Freiberg MS, Samet JH, Tsui JI. Inflammatory cytokines and mortality in a cohort of HIV-infected adults with alcohol problems. *AIDS*. 2014 Jan 7
- (36) Larsen C, Pialoux G, Salmon D et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro surveill* 2008,13.
- (37) High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Jul 1;60 Suppl 1:S1-18.
- (38) Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. 2013;
- (39) Consensus formalisé : "Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville." HAS 2009.
- (40) European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 7.0. October 2013.
- (41) Méthode d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. ANAES. Juin 2004.
- (42) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* (2012) 33, 1635-1701.
- (43) Lang S, Murielle Mary-Krause, Anne Simon, Marialuisa Partisani, Jacques Gilquin, Laurent Cotte, Franck Boccarda and Dominique Costagliola. HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals; for the French Hospital Database on HIV (FHDH)-ANRS CO4a. *Clin Inf Dis* 2012;55, 600-606.
- (44) Butt AA, Chang CC, Kuller L, Goetz MB, Leaf D, Rimland D, Gibert CL, Oursler KK, Rodriguez-Barradas MC, Lim J, Kazis LE, Gottlieb S, Justice AC, Freiberg MS. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 25;171(8):737-43.
- (45) Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K et al. Low CD4 +T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin infect dis* 2010; 51: 435-447

- (46) Lawe MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM et al. The use of framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D.A.D study. *HIV Med* 2006; 7:218-30
- (47) D'agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart study. *Circulation* 2008; 117:743-753.
- (48) Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, Waters DD. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004 Apr 6;109(13):1603-8. Epub 2004 Mar 15
- (49) Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, Passerini S, Meraviglia P, Schiavini M, Niero F, Biasin M, Bonfanti P, Ricci ED, Trabattoni D, Clerici M. Atherosclerosis is associated with multiple pathogenic mechanisms in HIV-infected antiretroviral-naïve or treated individuals. *AIDS*. 2013 Jan 28;27(3):381-9.
- (50) Mariano-Goulart DI, Jacquet JM, Molinari N, Bourdon A, Benkiran M, Sainmont M, Cornillet L, Macia JC, Reynes J, Ben Bouallègue F. Should HIV-infected patients be screened for silent myocardial ischaemia using gated myocardial perfusion SPECT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan;40(2):271-9
- (51) Recommendations HAS. Prévention, Diagnostic et Traitement de l'ostéoporose. HAS. Juillet 2006.
- (52) Collin F, Duval X, Le Moing V, et al. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV-1-infected adults. *AIDS* 2009; 23:1021–1024.
- (53) Dong HV1, Cortés YI, Shiao S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014.
- (54) Bedimo R1, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012 Apr 24;26 (7):825-31.
- (55) Jones S1, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int*. 2008 Jul;19(7):913-8. Epub 2007 Dec 11.
- (56) Short CE, Shaw SG, Fischer Martin J, Walker-Bone K et al. Prevalence of and risk factors for osteoporosis and fracture among a male HIV-infected population in the UK. *STD and AIDS* 2014, vol 25(2) 113-121
- (57) Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a meta-analysis [Clinical review] *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4522–4528. (ALIRE)
- (58) Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, Mercié P, Morlat P, Thiébaud R, Dabis F; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS*. 2008 Jan 30;22(3):395-402
- (59) Karine Briot, Bernard Cortet, Thierry Thomas and al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post ménopausique. *Revue du rhumatisme*. Mai 2012.
- (60) Alexandra Papaioannou, MD MSc, Suzanne Morin, MD MSc, Angela M. Cheung, MD PhD, Stephanie Atkinson PhD, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. Nov 23, 2010; 182(17): 1864–1873
- (61) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.  
[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_syndrome](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_syndrome)
- (62) Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment pharmacol Ther* 2007; 25:883-9
- (63) Howard C, Masuoka and Naga Chalasani. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann. N.Y. Sci.* 1281 (2013), 106-122
- (64) Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16:183-93
- (65) Slama L, Le camus C, Serfaty L et al. Metabolic disorders and chronic viral disease: the case of HIV and HCV. *Diabetes Metab* 2009;35:1-11.
- (66) Machado MV, Oliveira AG, Cortez –Pinto H et al. Hepatic steatosis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: a meta-analysis of the risk factors. *Hepatology* 2010;52:71-78.
- (67) Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C et al. Nonalcoholic Fatty liver disease in HIV-Infected patients referred to a metabolic clinic: Prevalence, Characteristics, and predictors. *CID* 2008;47: 250-256.
- (68) Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008 Jan 2;22(1):1-13
- (69) DallaPiazza M, Amorosa VK, Localio R, Kostman JR, Lo Re V 3rd. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients. *BMC Infect Dis*. 2010 May 13;10:116.,
- (70) Barreiro P, Martin-Carbonero L, Nunez M et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin Infect Dis* 2006;42:1032-1039.
- (71) Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15(3):165-172.

- (72) Curtis K, Argo, Patrick G, Northup, Abdullah M.S, Al-OSAIMI, Stephen H, Caldwell. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. 2009. *Journal of Hepatology* 51. 371-379.
- (73) Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T et al. Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun; 105(6):1346-53.
- (74) Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB et al. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med* 2005, 6(6):375-378
- (75) Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005, 43(1):78-84.
- (76) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006 ; 43 :1317-25.
- (77) Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection- comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-6.
- (78) HAS. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique. Fibrose hépatique, diagnostic de la cirrhose non compliquée. Décembre 2008
- (79) Guide du parcours de soins, maladie rénale chronique de l'adulte HAS 2012
- (80) Wyatt CM et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2008, 22(14):1799-1807
- (81) Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012, 12:234
- (82) Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. 2010. *AIDS* 24: 1667-1678. (2010)
- (83) Scherzer R, Estrella M, Li Y et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. 2012. *AIDS* 26: 867-875
- (84) Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA et al. Role of traditional Risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004-2012
- (85) Kalayjian RC, Lau B, Mecchekano RN, Crane HM et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS*. 2012.
- (86) Fux CA, Christen A, Zraggen, et al. Effect of Tenofovir on renal glomerular and tubular function. 2007. *AIDS* 21 :1483-1485.
- (87) Young J, Schafer J, Fux CA et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. 2012. *AIDS* 26 : 567-575.
- (88) Leonardo Calza, Filippo Trapani, Caterina Salvadori, Eleonora Magistrelli, Roberto Manfredi et al. Incidence of renal toxicity in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients starting tenofovir/emtricitabine associated with efavirenz, atazanavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir. February 2013, Vol. 45, No. 2 , Pages 147-154
- (89) Deti E et al. Chronic Renal failure in HIV-Infected Patients: Incidence and risk factors (ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France). 17<sup>th</sup> Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, CA; 2010
- (90) Jacobson LP et al. Proteinuria among HIV-Infected HAART recipients in the multicenters AIDS cohort study (MACS). 4th conference on HIV Pathogenesis and treatment and prevention Sydney; 2007.
- (91) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
- (92) Ramanujam PS, Venkatesh KS, Co Barnett T, Fietz MJ. Study of human papillomavirus infection in patients with anal squamous carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1996 Jan;39(1):37-9
- (93) Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull*. 2002 Aug;49 (3):194-209.
- (94) The Revised Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop. *Act Cytol* 1992;36:273-76.
- (95) Nathan M, Singh N, Garrett N, Hickey N, Prevost T, Sheaff M. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS*. 2010 Jan 28;24(3):373-9
- (96) HAS. Juillet 2010. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France.
- (97) Antinori A<sup>1</sup>, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007 Oct 30;69(18):1789-99. Epub 2007 Oct 3
- (98) Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-50
- (99) Victor Valcour & Pasiri Sithinamsuwan & Scott Letendre & Beau Ances Pathogenesis of HIV in the Central Nervous System. *Curr HIV/AIDS Rep* (2011) 8:54-6

- (100) Ellis RJ1, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I; CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011 Sep 10;25(14):1747-51
- (101) Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E et al. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology* 2009; 73:1292-1299
- (102) Wright Ej, Grund B, Robertson K, Brew BJ et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010
- (103) McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ and Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Medicine* 2013, 14,99-107.
- (104) Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E, Adame A et al. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV. *J Infect Dis*. 2007; 196(3):361-70
- (105) HAS. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Mai 2002.
- (106) Whooley MA, Simon GE. Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1942-50.
- (107) Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, Turner BJ, Eggan F, Beckman R, Vitiello B, Morton SC, Orlando M, Bozzette SA, Ortiz-Barron L, Shapiro M. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Aug;58(8):721-8
- (108) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current depression among adults---United States, 2006 and 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Oct 1;59(38):1229-3
- (109) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2006 ; 3 : e442.
- (110) Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:506.
- (111) 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.
- (112) Islam FM, J Wu, J Jansson and DP Wilson. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV medicine* (2012), 13, 453-468.
- (113) Nery MW, Martelli CM, Silveira EA, de Sousa CA, Falco Mde O, de Castro Ade C, Esper JT, Souza LC, Turchi MD Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *ScientificWorldJournal*. 2013 Oct 21; 2013:969281
- (114) Friis-Moller NL, Thiébaud R, Reiss P, Weber R et al. D.A.D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study.
- (115) D'Agostino RB. Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population. *J Infect Dis*. 2012 Jun;205 Suppl 3:S362-7
- (116) De Socio GV, Parruti G, Ricci E, Maggi P, Celesia BM, Penco G, Martinelli C, Franzetti M, Di Biagio A, Bonfanti P, Pucci G, Schillaci G; CISAI study group. Decreasing cardiovascular risk in HIV infection between 2005 and 2011. *AIDS*. 2014 Feb 20;28(4):609-12.
- (117) Durand M, Sheehy O, Baril J-G, Leloir J, Tremblay C, editors. Relation between use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and risk of myocardial infarction (MI): a nested case control study using Quebec's public health insurance database (QPHID). 5 th IAS conference on HIV pathogenesis and treatment. Cape Town, South Africa, 2009 (abstract TUPEB175)
- (118) Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010; 24: 1228-1230.
- (119) Worm SW, Sabin C, Weber R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes : The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201: 318-330.
- (120) Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; 25:1289-1298.
- (121) Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011; 25:1993-2004.
- (122) Lake JE<sup>1</sup>, Wohl D, Scherzer R, Grunfeld C, Tien PC, Sidney S, Currier JS. Regional fat deposition and cardiovascular risk in HIV infection: the FRAM study. *AIDS Care*. 2011 Aug;23(8):929-38.
- (123) Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, Lattanzi A, Zaccherini G, Rossi R, Modena MG, Alexopoulos N, Palella F, Raggi P. Lipodystrophy and anti-retroviral therapy as predictors of sub-clinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected subjects. *Atherosclerosis*. 2010 Jan;208(1):222-7.
- (124) Vernon G, Baranova A, ZM Younossi. 2011. Systematic review : the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharm. Ther.* 34 :274-285

- (125) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. 2004. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40: 1387-1395.
- (126) Mohammed SS, Aghdassi E, Salit E et al. HIV-positive patients with nonalcoholic fatty liver disease have a lower body mass index and are more physically active than HIV-negative patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:432-8
- (127) Moreno-Torres A, Domingo P, Pujol J et al. Liver triglyceride content in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy studied with <sup>1</sup>H-MR spectroscopy. *Antivir Ther* 2007; 12:195-203.
- (128) Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16:183-93.
- (129) Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease : a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 59: 969-974
- (130) Adams LA et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005: 129: 113;
- (131) Charlton MR. 2004. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin.Gastroenterol, Hepatol*. 2: 1048-1058.
- (132) Charlton MR, JM Burns, RA Perderson et al. 2011. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 141 : 1249-1253.
- (133) (P. Barreiro, L. Martin-Carbonero, I maida, P.Labarga et al. Liver Fibrosis in HIV-infected patients without chronic viral hepatitis. Prevalence, clinical characteristics and potential causes.
- (134) Moodie EE, Pant Pai N, Klein Mb et al. Is antiretroviral therapy causing long-term liver damage? A comparative analysis of HIV-mono-infected and HIV/hepatitis C co-infected cohorts. *PLoS One* 2009, 4(2):e4517
- (135) Tuyama A, Hong F, Mosoian A, Chen P et al. HIV entry and replication in stellate cells promotes cellular activation and fibrogenesis: Implications for hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infection. 2008.
- (136) Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Tebas P, AIDS*. 2000 Mar 10; 14(4):F63-7.
- (137) Waters LI, Patterson B, Scourfield A, Hughes A, de Silva S, Gazzard B, Barton S, Asboe D, Pozniak A, Boffito M. A dedicated clinic for HIV-positive individuals over 50 years of age: a multidisciplinary experience. *Int J STD AIDS*. 2012 Aug; 23(8):546-52
- (138) Brown TT and Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165–2174
- (139) Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One* 2011; 6: e17217
- (140) Sharma A, Flom PL, Weedon J, Klein RS. Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS*. 2010 Sep 24;24(15):2337-45
- (141) Posen JI, Beaton DE, Sale J, Bogoch ER. Bone mineral density testing after fragility fracture: Informative test results likely. *Can Fam Physician*. 2013 Dec;59(12):e564-71
- (142) Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *AM J med*. 1997 ; 103(2A) : 12s.
- (143) Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3499–3504.
- (144) Stephanie Shiau, Emily C. Broun, Stephen M. Arpad and Michael T. Yin . Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. Jul 31, 2013: 27(12):1949-1957.
- (145) Prior J, Burdge D, Maan E, et al. Fragility fractures and bone mineral density in HIV positive women: a casecontrol population-based study. *Osteoporos Int* 2007;18: 1345–1353
- (146) Mallon PW. HIV and bone mineral density. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 1–8.
- (147) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385–97
- (148) Leslie WD1, Lix LM; Manitoba Bone Density Program. Simplified 10-year absolute fracture risk assessment: a comparison of men and women. *J Clin Densitom*. 2010 Apr-Jun;13(2):141-6
- (149) Hernandez-Vallejo SJ, Beaupere C, Larghero J, Capeau J, Lagathu C. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin... *Aging Cell*. 2013 Dec;12(6):955-65.
- (150) Negrodo E1, Domingo P2, Pérez-Álvarez N3, Gutiérrez M2, Mateo G2, Puig J1, Escrig R1, Echeverría P1, Bonjoch A4, Clotet B5. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother*. 2014 Aug 13.
- (151) Buskin SE et al. Trends in nephropathy among HIV-infected patients. *J Natl Med assoc* 2009, 101(12): 1205-1213.

- (152) Sorli MI, Guelar A, Montero M, Gonzalez A, Rodriguez E et al. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48: 506-508.
- (153) Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations : new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 4. (2007).
- (154) Winston J, Deray G, Hawkins T, Szczech L, Wyatt C et al. Kidney disease in patients with HIV infections and AIDS. *Clin Infect Dis* 47: 1449-1457.
- (155) Tate JP, Justice AC, Hugues MD, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013 ; 27 : 563-72.
- (156) Reynes J, Courmil A, Peyriere H, Psomas C et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $\geq 60\text{ml/min per }1.73\text{m}^2$
- (157) Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral Top HIV Med. 2008;16(2):94–8.era.
- (158) Pumpradit W, Ananworanich J, Lolak S et al. Southeast Asia Research Collaboration with Hawaii (SEARCH) 005 Protocol Team. Neurocognitive impairment and psychiatric comorbidity in well-controlled human immunodeficiency virus-infected thais from the 2NN cohort study. *J Neurovirol* 2010; 16: 76–82
- (159) Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients : are they HIV-related ?
- (160) Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Group J Neurovirol*. 2011 Feb;17(1):3-16.
- (161) Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008; 63: 213–221.
- (162) Vivithanaporn P1, Heo G, Gamble J, Krentz HB, Hoke A, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. A population-based study. *Neurology* 2010
- (163) Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR et al. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1591-1598.
- (164) Grulich AE, van leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people wit HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59-67.
- (165) Lanoy E, Spano JP, Bonnet F et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France : The ONCOVIH study. *Int J cancer* 2011 ; 129 : 467-75.
- (166) Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, Catania JA, et al. Comparison of patient and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2008; 149:300-306.
- (167) Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, Da Costa et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19:1407-1414.
- (168) Swedish KA, Lee EQ, Golstone SE. The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: the effects of 10 years of experience performing high-resolution anoscopy. *Dis Colon Rectum* 2011; 54:1003-1007.
- (169) Gaisa M, Sigel K, Hand J, Goldstone S. High rates of anal dysplasia in HIV-infected men who have sex with men, women and heterosexual men. *AIDS* 2014, 28:215-222.
- (170) Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H et al. Anal intraepithelial neoplasia in multisite study of HIV-infected and High-risk HIV-uninfected Women. *AIDS* 2009; 23:59-70.
- (171) Katz KA, Clarke CA, Bernstein KT, Klausner JD. Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann Intern Med* 2009; 4 : 283-4.
- (172) Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men : the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:896-905.
- (173) Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther* 2005; 18:67-76.
- (174) Holly EA, Cress RD, Ahn DK, Aston DA et al. Detection of mutagens in cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:223-228.
- (175) Massad LS, Seaberg EC, Watts DH et al. Long term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus cancer 2009 ; 115: 524-30.
- (176) Keller MJ, Burk RD, Xie X et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012 ;308 : 362-9
- (177) Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56(5):727-34.
- (178) Bernal E, Marín I, Muñoz A, Sabán J, Sarabia F, García-Medina A, Vicente T, Cano A. Hypertriglyceridemic waist phenotype is a risk factor for subclinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients]. *Med Clin (Barc)*. 2012 Dec 1;139(13):561-5.
- (179) Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, Yarasheski K. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):726-34. Epub 2007 Jan 22.



- (180) Jarrett OD, Wanke CA, Ruthazer R, Bica I, Isaac R, Knox TA. Metabolic syndrome predicts all-cause mortality in persons with human immunodeficiency virus. *AIDS Patient Care STDS*. 2013 May;27(5):266-71. doi: 10.1089/apc.2012.0402.
- (181) Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J; Minorities and Women's Task Force of Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 May 1;45(1):66-71.
- (182) Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberkoff M, Goetz MB, Leaf D, Justice AC; Veterans Aging Cohort Study. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS*. 2009 Jun 19;23(10):1227-34.
- (183) Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, Protopopescu C, Lepout C, Raffi F, Chêne G; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort Study Group. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):303-14.
- (184) Murata H, Hruz PW, Mueckler M et al. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000 Jul 7;275(27):20251-4.
- (185) Tripathi A, Jerrell JM, Liese AD, Zhang J, Rizvi AA, Albrecht H, Duffus WA. Association of clinical and therapeutic factors with incident dyslipidemia in a cohort of human immunodeficiency virus-infected and non-infected adults: 1994-2011. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Dec;11(6):417.
- (186) HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France--stratégies et dispositif de dépistage. 2009.
- (187) Fiandino M. Etudes de Freins à la prise en charge par le médecin généraliste des patients vivant avec le VIH. 2014.
- (188) Lavoix A. Etat des lieux de la prise en charge en médecine générale des patients infectés par le VIH en Mayenne en 2012. 2013.
- (189) Alcaide ML, Parmigiani A, Pallikkuth S, Roach M, Freguja R et al. Immune activation in HIV-infected aging women on antiretrovirals--implications for age-associated comorbidities: a cross-sectional pilot study. 2013 May 28;8(5):e63804.
- (190) Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, Bacchetti P, Shlipak M, Grunfeld C. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Nov;55(3):316-22.
- (191) Boulware DR, Hullsiek KH, Puroon CE, Rupert A, Baker JV, French MA, Bohjanen PR, Novak RM, Neaton JD, Sereti I; INSIGHT Study Group. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011 Jun 1;203(11):1637-46.
- (192) Kuller L, Russell Tracy, Waldo Belloso, Stephane De Wit, Fraser Drummond, H. Clifford Lane, Bruno Ledergerber, Jens Lundgren. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS* 2008;5:1496-1508.
- (193) Sainz T, Alvarez-Fuente M, Navarro ML, Díaz L, Rojo P et al. Subclinical Atherosclerosis and Markers of Immune Activation in HIV-Infected Children and Adolescents: The CaroVIH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jan 1;65(1):42-9.
- (194) Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. 2010 Oct;33(10):2244-9.
- (195) Funderburg NT. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. 2014 Jan;9(1):80-6.
- (196) Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. 2013 Jun 1;27(9):1433-41.
- (197) Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Abad Fernández M, Madrid N, Drona F, Zamora J, Muñoz-Fernández MÁ, Moreno S. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect*. 2013 Jan;66(1):57-66.
- (198) Leung V, Gillis J, Raboud J, Cooper C, Hogg RS, Loutfy MR, Machouf N, Montaner JS, Rourke SB, Tsoukas C, Klein MB; CANOC Collaboration. Predictors of CD4:CD8 ratio normalization and its effect on health outcomes in the era of combination antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2013 Oct 30;8(10):e77665.
- (199) Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E<sup>3</sup> et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog*. 2014 May 15;10(5):e1004078.
- (200) Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, Plants J, Seth A, Wilson CC, Deeks SG, Lederman MM, Landay AL. Soluble markers of inflammation and coagulation, but not T-cell activation, are predictors of non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2014 May 1. [Epub ahead of print]

# ANNEXES

---

## **Annexe 1 : L'étude CO-ADAPT : Etude de cohorte de patients VIH évaluant les facteurs de risques de survenue de comorbidités : Evaluation des marqueurs inflammatoires.**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétro-prospective, ayant débutée en juillet 2013, se déroulant sur 5 ans. L'étude cherche à corrélérer le niveau d'activation immune au rapport CD4/CD8 en faisant l'hypothèse qu'un ratio CD4/CD8 < 0.75 signe la présence d'une activation immune et un ratio CD4/CD8 > .075 note une absence d'activation immune.

L'hypothèse formulée est que les biomarqueurs inflammatoires sont des facteurs prédictifs de survenue de comorbidités et permettraient d'identifier et de définir des groupes de patients à risque.

**L'objectif principal de l'étude** est de mesurer l'influence des différents facteurs de risque favorisant l'inflammation et de déterminer si ces marqueurs biologiques de l'inflammation sont prédictifs de la survenue de comorbidités.

Les objectifs secondaires de l'étude sont de

- 1- Calculer l'incidence des principales comorbidités à 1-2-3-5ans.
- 2- Décrire des profils de patients à risque de survenue de comorbidités en fonction des différents paramètres cliniques et biologiques
- 3- Dégager un projet de soin individualisé après évaluation des facteurs de risque (en fonction des profils) permettant de dépister la survenue ou l'aggravation des comorbidités
- 4- Analyser les facteurs prédictifs d'une hyperactivation immune
- 5- Analyser les facteurs prédictifs de la survenue de comorbidités

**Population :** Patients porteurs du virus VIH et âgés d'au moins 40 ans ou recevant un traitement anti-rétroviral depuis plus de 10 ans.

**Méthodologie:** Un questionnaire sera rempli par le patient puis par le médecin pour préciser les différents facteurs de risque du patient ainsi que ses antécédents médicaux. Un projet de soins sera proposé aux patients avec recherche systématique de comorbidités.

**Etude de Cohorte Prospective de type exposé-Non exposés:** l'exposition sera mesurée par le niveau d'activation mesurée par le ratio CD4/CD8: Un patient Exposé (Présence d'une d'activation immune) sera défini avec un ratio CD4/CD8 < 0.75. Un patient Non Exposé (Absence d'activation immune) sera défini avec un ratio CD4/CD8 ≥ 0.75

**Le Critère d'évaluation principal** consiste à mesurer l'évolution des marqueurs inflammatoire plasmatiques (CRP, IL6, DDimères, CD14s) et cellulaires CD8CD38) à 1 3 et 5 ans

**Le Critère d'évaluation secondaire sera l'apparition d'une ou plusieurs de comorbidités** les patients seront revus tous les ans pendant 5 ans et recherchera l'apparition de nouvelles comorbidités.

**L'analyse de l'étude** permettra de déterminer si un marqueur est prédictif de comorbidités et s'il est utilisable en pratique clinique

## **Annexe 2 : LES QUESTIONNAIRES**

### **PROTOCOLE COADAPT**

#### **QUESTIONNAIRE PATIENT**

Merci de bien vouloir lire attentivement les consignes et répondre aux questions en cochant les cases appropriées ( ou o, ou cases des tableaux).

**Date d'inclusion :** ..... **N° NADIS :** ..... **N° CoADAPT:**  
.....

**1/ Noms de vos médecins :** **GENERALISTE :** .....

**SPECIALISTE :** .....

- Je vois très peu mon médecin généraliste.
- Mon médecin référent est mon médecin hospitalier.
- Mon médecin généraliste prend en charge toutes mes autres pathologies.

**2/ Votre date de naissance :** ...../...../.....

**3/ Vous êtes :**  Une Femme  Un Homme

**4/ Y a-t-il PARMIS VOTRE FAMILLE PROCHE (père, mère, frères et sœurs essentiellement) des personnes qui ont connu des problèmes cardiovasculaires ? (Pour les femmes à moins de 65 ans, pour les hommes à moins de 55 ans)**

- Oui**
  - o Précisez le lien de parenté que vous avez avec lui/elle/eux :  
.....
  - o Précisez la nature du problème cardiovasculaire (infarctus du myocarde ? maladie coronaire ? accident vasculaire cérébral (attaque cérébrale)? Artérite des membres inférieurs ?)  
.....
- Non**
- Ne sait pas**

**5/ Existe-t-il des antécédents de cancers DANS VOTRE FAMILLE ?**

- Oui**
  - o Précisez le lien de parenté que vous avez avec lui/elle/eux :  
.....
  - o Précisez la/les localisation(s) (sein, colon...)  
.....
- Non**
- Ne sait pas**

**6/ Vos parents ont-ils souffert d'une fracture de la hanche ?**

- Oui**, date .....
- Non**
- Ne sait pas**

**7/ A votre connaissance, souffrez-vous actuellement ou avez-vous souffert des maladies suivantes ?**

*Cochez les cases qui conviennent :*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NE SAIT PAS</b>
Hypertension artérielle			
Diabète			

Problèmes cardio-vasculaires ( <input type="checkbox"/> artérite, <input type="checkbox"/> pontage coronarien, <input type="checkbox"/> accident vasculaire cérébral, <input type="checkbox"/> infarctus du myocarde)			
Calcul rénal/colique néphrétique - Calcul biliaire (dans la vésicule biliaire)			
Bronchite chronique – Emphysème			

	OUI	NON	NE SAIT PAS
Dépression ayant nécessité un traitement ou un suivi avec un psychologue			
Troubles de l'humeur ayant nécessité la prise d'un médicament (anxiété, troubles du sommeil)			
Ostéoporose (fragilité des os)			
Insuffisance rénale			
Hépatite B			
Hépatite C			
Avez-vous pris de la cortisone (en comprimés ou inhalée) durant plus de 3 mois ?			
<b>Pour les femmes, êtes-vous ménopausée ?</b>			
Avez-vous eu une ou des fracture(s) survenue(s) sans traumatisme majeur ?			
Insuffisance en vitamine D découverte lors d'une prise de sang			
Maladie des reins, Malformation rénale, rein unique			
<b>Autres antécédents</b> <input type="checkbox"/> Thyroïde <input type="checkbox"/> Maladie auto-immune <input type="checkbox"/> Prostate <input type="checkbox"/> Rhumatisme inflammatoire <input type="checkbox"/> Autre (s).....			

**8/ Etes-vous fumeur actuellement ?**

- Oui**
  1. Nombre de cigarettes fumées par jour, en moyenne : .....
  2. Depuis combien d'années fumez-vous ? ..... années
- Non, je n'ai jamais fumé**
- J'ai arrêté depuis moins de 3 ans**
- J'ai arrêté depuis plus de 3 ans**

**9/ Consommez-vous de l'alcool ?**

- Oui, tous les jours**
  1. Combien de verre(s) par jour (tous alcools confondus) ? ..... verres
  2. Quel(s) type(s) d'alcool(s): .....
- Oui, régulièrement mais pas tous les jours**
  3. Plus d'une fois par semaine
  4. 1 fois par semaine
  5. 1 fois par mois
- Oui, très occasionnellement**
- Non, j'ai tout arrêté**
- Non, jamais**

**10/ Avez-vous déjà utilisé des drogues ?**

(précisez en cochant les cases, plusieurs réponses possibles)

- Oui, tous les jours :**
  - Cannabis     Cocaïne     Héroïne     Amphétamines     Poppers     Autres .....

- Oui, occasionnellement :**
  - Cannabis  Cocaïne  Héroïne  Amphétamines  Poppers  Autres .....
- Oui, de manière « festives » :**
  - Cannabis  Cocaïne  Héroïne  Amphétamines  Poppers  Autres .....
- Non jamais**
- J'ai tout arrêté**
- Traitement de substitution actuellement (subutex...)**

**11/ Pratiquez-vous une activité sportive (marche, vélo, natation ...)?**

- Non**, je ne fais jamais d'activité physique
- Occasionnellement**
- Oui, au moins 1 fois par semaine**
- Oui, environ une demi-heure par jour**
- Oui, plus d'une demi-heure par jour**
- Sport intensif / Compétition**

**12/ Concernant votre alimentation :**

- Combien de **vrais repas** prenez-vous par jour ?
  - 1/jour  2/jour  3/jour
- Combien de fois par jour consommez-vous **des fruits et légumes** ?
  - 1/jour  1-5/jour  Plus de 5/jour
- Combien de fois par jour consommez-vous **des produits laitiers** ?
  - 1/jour  2/jour  3/jour
- Combien de fois par jour consommez-vous **du café** ?
  - jamais  < 3/jour  ≥ 3/jour
- Combien de fois par jour consommez-vous **du thé** ?
  - jamais  < 3/jour  ≥ 3/jour

**13/ Avez-vous le sentiment d'avoir des difficultés sociales ?**

- Oui**, précisez (plusieurs réponses possibles) :
  - Difficultés vis-à-vis de votre logement
  - Difficultés financières
  - Isolement social
  - Difficultés professionnelles
  - Difficultés d'accès aux soins
- Non**

**14/ Sur le plan gynécologique ou proctologique, avez-vous déjà :**

- présenté des **condylomes** (ou crêtes de coq ou verrues génitales) au niveau du sexe ou de l'anus ?
  - Oui**  **Non**  **Ne sait pas**
- bénéficié d'un examen local nommé **frottis** ?
 

<input type="checkbox"/> <b>Oui, vaginal</b>	Si oui :	<input type="checkbox"/> résultat <b>normal</b>	<input type="checkbox"/> résultat <b>anormal</b>	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
<input type="checkbox"/> <b>Date du dernier frottis :</b>		<input type="checkbox"/> moins de 3ans	<input type="checkbox"/> plus de 3ans	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
<input type="checkbox"/> <b>Oui, anal</b>	Si oui :	<input type="checkbox"/> résultat <b>normal</b>	<input type="checkbox"/> résultat <b>anormal</b>	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
<input type="checkbox"/> <b>Date du dernier frottis :</b>		<input type="checkbox"/> moins de 3ans	<input type="checkbox"/> plus de 3ans	<input type="checkbox"/> Ne sait pas
- Non**

**15/ Avez-vous eu une infection sexuellement transmissible (hormis l'infection VIH et les hépatites) ?**

- Non**
- Oui**, précisez (plusieurs réponses possibles) :
  1. **Syphilis**
  2. **Gonocoque**
  3. **Chlamydia Trachomatis**
  4. **Infection à papillomavirus**
  5. **Herpès**
  6. **Autres infections sexuellement transmissibles : .....**

16/ Souffrez-vous de **troubles sexuels** ?

- Non**  
 **Oui**, précisez (plusieurs réponses possibles) :  
 7. **Baisse de la libido, du désir sexuel**  
 8. **Troubles de l'érection**  
 9. **Autre** : .....

17/ Utilisez-vous des **préservatifs** ?

- Toujours**     **Parfois**     **Jamais**     **Oublis**     **Absence de rapports sexuels**

18/ Votre(vos) **partenaire(s)** est(ont) : (plusieurs réponses possibles)

- Un HOMME**    **Une FEMME**

19/ Avez-vous observé chez vous des **modifications physiques** ?

- Oui**, précisez (plusieurs réponses possibles) :
- visage émacié
    - J'ai déjà eu des injections de **Newfill** (produit d'injection de la correction des dépressions cutanées importantes liées à la perte de masse graisseuse du visage)
  - Fonte de graisse (jambes, fesses, bras)
  - Prise de graisse (abdomen, nuque.....)
  - Boules de graisses sous la peau (lipome)

- Non**

20/ Consommez-vous les produits suivants ? (excluant votre traitement contre le VIH)

- Anti-inflammatoires (profenid, diclofenac, voltarene...)
- Anxiolytiques (xanax, lexiomil, seresta...)
- Traitement contre la dépression
- Traitement vitamine D (ampoule, comprimé)
- Traitement contre l'HYPERTENSION artérielle
- Traitement contre le DIABETE
- Protecteurs gastriques (mopral, inexistum...)
- Phytothérapie (à base de plantes) / Homéopathie
- Des somnifères (stilnox, imovane...)
- Pilule
- Autres : .....

- Non, aucune autre médication**

21/ Pensez-vous avoir été vacciné contre : (cochez les cases correspondantes)

	OUI	NON	Ne sait pas
<b>Tétanos polio (moins de 10 ans)</b>			
<b>Hépatite B</b>			
<b>Hépatite A</b>			
<b>Pneumocoque (pneumo 23 / prévenar)</b>			

22/ Avez-vous déjà réalisé, **dans les 3 ans** :

1- un **bilan du cœur** ?

- Consultation avec un cardiologue :     **Oui**, date : .....  Non     Ne sait pas
- Réalisation d'une échographie du cœur :     **Oui**, date : .....  Non     Ne sait pas  
 (Passage d'une sonde sur la cage thoracique permettant de visualiser le cœur)
- Une épreuve d'effort :     **Oui**, date : .....  Non     Ne sait pas  
 (Enregistrement lors d'une course sur un tapis roulant de l'activité du cœur)

- 2- un **bilan des os** (ostéodensitométrie) ?     **Oui**, date : .....  Non     Ne sait pas

- 3- un **bilan du foie** (échographie abdominale) ?     **Oui**, date : .....  Non     Ne sait pas
- 4- un **bilan psychologique** (mémoire, psy) ?     **Oui**, date : .....  Non     Ne sait pas
- 5- un **bilan complet dit annuel** ?     **Oui**, date : .....  Non     Ne sait pas

23/ Ces examens ont été prescrits par votre :

- Médecin généraliste                       Médecin hospitalier                       Les deux

24/ Vous êtes-vous senti fréquemment **déprimé, triste et sans espoir** durant ces derniers mois ?

- Oui**                       **Non**

25/ Etiez-vous **démotivé** pour entreprendre quelque chose durant ces derniers mois ?

- Oui**                       **Non**

26/ ACTUELLEMENT, ressentez-vous un ou des **troubles** suivants ?

- Modification du **poids** (5%) en un mois ou modification persistante de l'appétit
- Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
- Troubles de l'humeur (tristesse, euphorie....)
- Fatigue
- Sentiment de culpabilité ou d'inutilité
- Diminution des facultés de concentration et de prise de décision
- Idées suicidaires ou tentative de suicide
- NON, aucun symptôme**

27/ Concernant les aspects **psychologiques** : (plusieurs réponses possibles)

- Je consulte **actuellement** un psychiatre/psychologue avec ou sans traitement médicamenteux
- Je pense que j'aurais **besoin** de rencontrer un psychiatre/psychologue
- J'aimerais bénéficier d'un **traitement médicamenteux**
- Dans le passé**, j'ai bénéficié d'un traitement médicamenteux
- Dans le passé**, j'ai bénéficié d'un suivi avec un psychiatre/psychologue
- NON, je n'ai aucune difficulté**

28/ Concernant votre **mémoire**, avez-vous :

- des **pertes de mémoire** de façon fréquente ? (oubli des événements récents, des rendez vous...)
- Jamais                       Parfois                       Oui, souvent
- l'impression d'être **plus lent** pour raisonner, organiser vos activités, résoudre des problèmes courants ?
- Jamais                       Parfois                       Oui, souvent
- des **difficultés pour vous concentrer** (par exemple pour suivre une conversation, un film, lire un livre...) ?
- Jamais                       Parfois                       Oui, souvent

29/ Pensez-vous avoir des difficultés pour **suivre votre traitement régulièrement** ?

- Oui                       Non                       Oublis occasionnels

30/ A combien estimez-vous votre niveau de **stress** ? (Entourez le chiffre qui vous correspond)

0                      1                      2                      3                      4                      5                      6                      7                      8                      9                      10

(Au plus bas)

(Au plus haut)

**Nous vous remercions d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire, celui-ci va nous aider à déterminer vos facteurs de risque pour améliorer votre prise en charge médicale**

## Protocole Co-ADAPT - QUESTIONNAIRE MEDECIN

Date: ..... N° Nadis du patient: ..... N° CoAdapt: .....

### 1 - EXAMEN CLINIQUE

- TA syst( mmHg) : ..... TA diast( mmHg): .....
- Tour de Taille (cm) : ..... • Poids (kg) : ..... • Taille (cm) : .....

### 2 - LIPODYSTROPHIE

- Lipoatrophie (visage, membre)  Hypertrophie abdominale  Lipome  Pas de lipodystrophie

### 3 - Perception par le patient de TROUBLES COGNITIFS

- oui  non  perçu par l'entourage  
 Bilan neurocognitif déjà fait, résultat :  Normal  HAND 1  HAND 2  HAND 3  HAND 4

### 4 - EXAMENS réalisés DANS LES 3 ANS

- Echo abdo :  oui  non  ne sait pas  
 Normal  Stéatose  Hépatomégalie  Cirrhose  Calculs  Non renseignée  autre.....
- Fibroscan :  oui  non  ne sait pas **si Oui, résultat** : .....Kpa
- Fibrotest :  oui  non  ne sait pas

### HEPATOPATHIE : Non stéatose F1 F2 F3 F4 / cirrhose

- Frottis vaginal :  oui  non  ne sait pas  
 Normal  ASCUS  Dysplasie  Conisation  A

recontrôler

- Cs procto / Frottis :  oui  non  ne sait pas  
 Normal  ASCUS  Dysplasie  Biopsie  A

recontrôler

- Ostéodensitométrie (dans les 3 ans) :  oui  non  ne sait pas  
 Normale  Ostéopénie  Ostéoporose
- Epreuve d'effort : (dans les 5 ans )  oui  non  ne sait pas
- Consultation cardio /ECG/ETT :  oui  non  ne sait pas
- Echo TSAo :  oui  non  ne sait pas  
 Normale  Plaques athéromateuses  sténose < 60%

sténose > 60%

### 5 - Nadir CD4 (mm<sup>3</sup>):.....

### 6 - Concernant les traitements

- Aspirine  oui  non  ne sait pas  
Inhibiteurs Pompe à Protons  oui  non  ne sait pas  
Anti-hypertenseur  oui  non  ne sait pas  
Cialis/viagra  oui  non  ne sait pas  
Statine/Fibrate  oui  non  ne sait pas  
Metformine/Glitazone  oui  non  ne sait pas  
Supplémentation vit D  oui  non  ne sait pas



Anti-dépresseur  oui  non  ne sait pas  
 Neuroleptique  oui  non  ne sait pas  
 Anxiolytique  oui  non  ne sait pas  
 Levothyrox  oui  non  ne sait pas

Autres : .....

**Traitement Anti-VIH**

**Inh. Protéase**  oui  non  
 si oui :  Atazanavir  Darunavir  Lopinavir  .....

**NRTI**  oui  non  
 si oui :  AZT  D4T  Didanosine  .....

**NNRTI**  oui  non  
 si oui :  Efavirenz  Nevirapine  Etravirine  Rilpivirine  
 .....

**Inh. Intégrase**  oui  non  
 si oui :  Raltégravir  Dolutégravir  .....

**Anti CCR5**  oui  non  
 si oui :  Maraviroc  .....

**7 - Diriez-vous que votre patient est observant ?**

oui  non  oublis  Arrêt temporaire du traitement

**8 – Antécédent de CANCER**

Oui  Non

si oui :  Lymphome  Poumon  Anal  Sein  Colon  Prostate  Rein  Autre:  
 .....

**9 - Sérologies**

• Hépatite B  Non  chronique active  guérie  En cours de traitement  
 • Hépatite C  Non  chronique active  guérie  En cours de traitement  
 • CMV (IgG)  Pos  Neg  Non fait  
 • Syphilis  Oui  Non  Non fait

**10 - Vaccinations**

• VHB  oui  non  ne sait pas  Déjà Immunisé  
 • VHA  oui  non  ne sait pas  Déjà Immunisé  
 • Pneumo 23  oui  non  ne sait pas

**11 - Statut du ou des partenaires**

Négatif  Séropositif VIH  Pas de partenaire  ne sait pas

**12 – Avez-vous prescrit un Bilan annuel ce jour ?**

Oui  Non, Déjà fait  Non

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION

## Annexe 3 : LES ALGORITHMES

Algorithmes	Calcul/Formule/Variable	Résultats rendus
<b>Nb de comorbidités</b>	1-ATCD cardiovasc="Oui" 2- ATCD Diabete="Oui" Or Glycémie>7; 3-ATCD depression="Oui"Or Depression1 = "Oui" And Depression2 = "Oui" 4-ATCD osteoporose="Oui" Or Res Osteo="Osteoporose" 5-ATCD cancer med="Oui"; 6-Nb FDR métabo ≥ 3 7-Resultats Tnc="HAND 5" Or Resultats Tnc = "HAND 2" Or Resultats Tnc = "HAND 3" Or Resultats Tnc = "HAND 4" 8-Maladie rénale="IRC modérée, MRCstade 3" Or Maladie rénale="IRC sévère MRC stade 4" Or Maladie rénale="IRC terminale MRC stade 5" 9-Hépatopathie="F1" Or Hépatopathie = "F2" Or Hépatopathie= "F3" Or Hépatopathie= "F4"; 10-BPCO	Nombre de comorbidités (1 à 10)- 10 comorbidités identifiées
<b>Dépression</b>	1-Depression1 = "Non" And Depression2 =  2- Depression1 = "Oui" Or Depression2 =  3- données manquantes	1-"Non";"pas de Dépression"; 2- "Oui";"Probable Dépression" 3-"non évaluable";
<b>Maladie rénale</b>	1- Clairance creatinine ≥ 90 And Proteinurie>,3 Or Proteine="+"; 2-Clairance creatinine ≥ 60 And Clairance creatinine <90 3-Clairance creatinine ≥ 30 And Clairance creatinine<60; 4-Clairance creatinine ≥ 15 And Clairance creatinine<30 5-Clairance creatinine< 15 And Clairance creatinine ≥ 1  6-Clairance creatinine ≥ 90 And Proteinurie ≤ ,3 7- données manquantes	1-"MRC stade 1";  2-;"MRC stade 2"; 3-"IRC modérée, MRCstade 4-"; 4-"IRC sévère MRC stade 4"; 5-;"IRC terminale MRC stade 5"; 6-"Pas de néphropathie"; 7-"non évaluable"
<b>Syndrome métabolique</b>	1- Nb FDR métabo ≥ 3; 2-Nb FDR métabo <3;  3- données manquantes	1-"OUI syndrome métabolique"; 2-"NON pas de syndrome métabolique"; 3-"non évaluable"
<b>Cardiologie</b>	1-Risque Cv à 10 ans="Risque élevé supérieur à 20%" And Cs cardio="Non" ; 2-Age > 50 Or ATCD famil cardio= "oui" And Risque Cv à 10 ans="Risque moyen 10-20%"And Cs cardio="Non" 3-ATCD cardiovasc="Oui" Or ATCD Diabete="Oui"; 4-Risque Cv à 10 ans="Risque faible < 5%"; 5-Risque Cv à 10 ans="Risque modéré 5-10%"; 6- Risque Cv à 10 ans="Risque moyen 10-20%";  7-Cs cardio="Oui" Or Ep Effort="Oui";  8- Si données manquantes	1-"Risque élevé, Consultation de Cardiologie" 2- "Cons de cardiologie recommandée"; 3-"surveillance annuelle recommandée"; 4-"Risque faible, Pas d'indication"; 5-"Risque modéré, Pas d'indication" 6-"Risque moyen, Surveillance des FDR"; 7-"Pas d'indication, déjà fait"; 8-"non évaluable"
<b>Gynécologie</b>	1-Sexe = "Un Homme"; ; 2-Date dernier frottis="Plus de 3 ans" Or Date dernier frottis="Ne sait pas" Or Frot vaginal="Non" Or Frottis vaginal="Non" Or Frottis vaginal="Ne sait pas" And Sexe = "Une Femme" And Age > 21 And Age < 65 3-Date dernier frottis="Moins de 3 ans" Or Frottis vaginal="Oui" And Sexe = "Une Femme" And Age > 21 And Age < 65 4- Si données manquantes	1-" Pas d'indication 2-; " Indication de Frottis vaginal";  3-;"Pas d'indication, déjà fait";  4-"non évaluable"
<b>Néphrologie</b>	1-Clairance creatinine ≤ 60; 2-TAsyst>140 And Clairance creatinine <90 Or TAdiasto>99 And Clairance creatinine <90 Or Proteinurie ≥ ,3 And Clairance creatinine <90; 3-Clairance creatinine > 60 And Clairance creatinine <90 Or FDRrénal > 3 Or Proteinurie ≥ ,3 4-Clairance creatinine> 60 And FDRrénal < 3 And Proteinurie<,3; 4 5- Si données manquantes	1- "Consultation de néphrologie"; 2-"Néphroprotection par IEC recommandée"; 3- "Bilan rénal recommandé"; 4--"Pas d'indication";  5-"non évaluabl
<b>Proctologie</b>	1-Frottis anal="non" And Sexe="Un Homme" And Type Partenaire = "un homme" Or Frottis anal="Ne sait pas" And Sexe = "Un Homme" And Type Partenaire = "un homme" Or Condylomes="Oui" And Sexe = "Un Homme" And Type Partenaire = "un homme" Or Res frottis vaginal="conisation" 2-Frottis anal="Oui" And Res frottis anal="Normal"	1- "; "frottis avec cytologie anale recommandé";

		3- ni1 ni 2	2- " ; "Pas d'indication, déjà fait"; 3- "Pas d'indication"
	<b>Psychiatrie</b>	1-Nb FDR depression = 6 Or Signes Depression="idées suicidaires" Or Psycho="Je pense que j'aurai besoin de voir un psy" Or Psycho = "Je pense que j'aurai besoin de voir un psy et prendre un traitement 2-Nb FDR depression = 5 Or Nb FDR depression =6 And Antidepressur="Non"; 3-Psycho="Je consulte actuellement un psy et prend un traitement 4-Nb FDR depression = 4 Or Psycho="J'aimerais prendre un traitement"; 5-Signes Depression="Non" Or Psycho="Non je n'ai aucune difficultés" Or Nb FDR depression ≤ 3; 6-Depression1="Non" And Depression2="Non "; 7- Si données manquantes	1- "Consultation de psychiatrie";  2-"Antidepressur indiqué"; 3-";"Pas d'indication, déjà suivi"; 4- "Traitement à considérer";  5- "Pas d'indication"; 6-";"Pas d'indication 7-"non évaluable"
	<b>Vaccinologie</b>	1-Vaccin DTP="Non" and vac pneumo23="Non 2-Vaccin DTP="Non" ;  3-vac pneumo23="Non"  4-Vaccin DTP="Ne sait pas" Or vac pneumo23="Ne sait pas"; 5-Vaccin DTP="Oui" And vac pneumo23="Oui"; 6- Si données manquantes	1-"Cs de vaccinologie, vaccin DTPc/Pneumo"; 2-"Cs de vaccinologie, vaccin DTPc 3-"Cs de vaccinologie, vaccin pneumo"; 4- "Vérifier carnet de vaccination"; 5-"Pas d'indication, vaccins à jour"; 6-"non évaluable"
	<b>Rhumatologie</b>	1-ATCD osteoporose="Oui" Or Res Osteo="Osteoporose";  2-Res Osteo = "Osteopenie"; Res Osteo = "Normal";"Pas d'indication";  3-Osteo="Non" Or Osteo="Ne sait pas";  4- Si données manquantes "	1- "Ostéoporose, Cs rhumato" ; 2- "Osteopénie, conseils diététiques, vitD et Calcium"; 3-"Vérifier les FDR d'ostéoporose";  4- "non évaluable"
<b>De Calcul de Score</b>	<b>Clairance créatinine</b>	1-Sexe = "un Homme"; $186 * 1/Exp ( 1,154 * Ln ( Creat * ,0113 ) ) * 1/Exp ( ,203 * Ln ( Age ) )$ ; Sexe = "une Femme"; $186 * 1/Exp ( 1,154 * Ln ( Creat * ,0113 ) ) * 1/Exp ( ,203 * Ln ( Age ) ) * ,742$ 2-Données manquantes	1-Nombre  2-"non évaluable"
	<b>APRI</b>	(ASAT * 100/35) / (Plaquettes/1000)	<0.5 pas de fibrose 0.5-1.5 Fibrose modérée >1.5 fibrose élevée
	<b>Fib-4</b>	(Age*ASAt) / (Plaquettes* $Racine ( ALAT )$ ) * 1000	<1.45 pas de fibrose >3.25 Fibrose avancée
	<b>FLI (Fatty liver index) et HSI (Hepatic Steatosis Index)</b>	$FLI ( Exp ( ,963 * Ln ( TG ) + ,139 * IMC + ,718 * Ln ( GGT ) + ,053 * TTaille - 15,745 ) / 1 + Exp ( ,963 * Ln ( TG ) + ,139 * IMC + ,718 * Ln ( GGT ) + ,053 * TTaille - 15,745 ) ) * 100$ <b>HSI</b> $8x(ALT/AST)+BMI+2 (diabète+ 2 (Femme))$	< 30 pas de stéatose >60 stéatose  < 30 pas de stéatose >36 NASH probable
	<b>Framingham Risque cardiovasculaire à 10 ans</b>	1-Framingham ≤ 4,7 And Sexe="Un Homme" Or 2-2-2-Framingham ≤ 4,5 And Sexe="Une Femme"; 2-Framingham ≤ 9,4 And Framingham>4,7 And Sexe="Un Homme" Or Framingham ≤ 10 And Framingham>4,5 And Sexe="Une Femme"; 3-Framingham ≤ 18,4 And Framingham>9,4 And Sexe="Un Homme" Or Framingham ≤ 18,51 And Framingham>10 And Sexe="Une Femme"; 4-Framingham > 18,4 And Sexe="Un Homme" Or Framingham >18,51 And Sexe="Une Femme"; 5- Si données manquantes	1-"Risque faible < 5%";  2- "Risque modéré 5-10%";  3-"Risque moyen 10-20%";  4-"Risque élevé supérieur à 20%"; 5- "non évaluable"
	<b>FDR Cardiovasculaire</b>	Chol HDL≥1,5; CD8mm3>800, Nadir CD4<200,ARN VIH="40 à 400 copies" Or ARN VIH="Supérieur à 400 copies", IP="Oui";1;0), Chol LDL>4,1,Chol HDL<1, ATCD Diabete="Oui",ATCD HTA="Oui";Tabac="Oui" Or Tabac="J'ai arrêté depuis moins de 3 ans",ATCD fami cardio=",Age>50 And Sexe="Un Homme" Or Age>60 And Sexe="Une Femme"	Chiffre enter 0 et 10
	<b>Nb FDR depression</b>	DecompteValeurs ( Signes Depression ) :Modification du poids (5%) en un mois ou modification persistante de l'appétit,Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie),Troubles de l'humeur (tristesse, euphorie....),Fatigue,Sentiment de culpabilité ou	Chiffre de 0 à 7

	d'inutilité, Diminution des facultés de concentration et de prise de décision, Idées suicidaires ou tentative de suicide		
<b>Nb FDR fibrose</b>	Age>50; IMC>30; ATCD Diabete="Oui"; ASAt / ALAT>1 Or ALAT >82; Syndrome métabolique="OUI syndrome métabolique"	Chiffre de 0 à 5	
<b>Nb FDR stéatose</b>	ASAt / ALAT<1, Glycémie>6,1;1;0); Diabete="Oui"; TG>1,7;1;0); TTaille>102 And Sexe="Un Homme" And TTaille ≠ 0 ,TTaille>92 And Sexe="Une Femme", Chol HDL<1 And Sexe="Un Homme" Or Chol HDL<1,3 And Sexe="Une Femme", Lipodystrophie="Hypertrophie abdominale", type NrTI1="AZT" Or Type NrTI2="AZT" Or type INTI3="AZT" Or Type NrTI1="D4T" Or Type NrTI2="D4T" Or type INTI3="D4T";1;0]	Chiffre de 0 à 7	
<b>Nb FDR ostéoporose</b>	ATCD fami fract="Oui"; ATCD fract="Oui";1;0); Tabac="Oui";1;0); Nombre verres ="3 par jour" Or Nombre verres ="4 par jour" Or Nombre verres ="5 par jour" Or Nombre verres="Plus de 5 par jour"; Nadir CD4<200, Type NrTI1="TFV" Or Type NrTI2="TFV" Or type INTI3="TFV"; Hépatite C="HVC Chronique active"; Prise Cortisone plus 3 mois="Oui"	Chiffre de 0 à 7	
<b>Nb FDR métabolique</b>	TTaille≥94 And Sexe="Un Homme"; TAsyst>130;1;0); TAdiasto>85; TG >1,7, Chol HDL<1 And Sexe="Un Homme"; (Chol HDL < 1,3 And Sexe="Une Femme"; Glycémie>5,6;1;0); TTaille≥80 And Sexe="Une Femme";	Chiffre de 0 à 7	
<b>Nb FDR rénaux</b>	TAsyst>140 Or TAdiasto>90; ATCD Diabete="Oui"; Age>60; Nadir CD4<200, ARN VIH="Supérieur à 400 copies"; Hépatite C="HVC Chronique active"; Type NrTI1="TFV" Or Type NrTI2="TFV" Or type IP="Atazanavir";1;0); ATCD calcul=""; Nb FDR cardiovasculaire >3	Chiffre de 0 à 8	
<b>IMC</b>	Poids/(Taille*Taille) * 10000		
<b>De Prescription d'examens complémentaires ou de bilans</b>	<b>Bilan rénal</b>	<p>1-Purie Curie &gt;,3 " ;</p> <p>2-Clairance créatinine&gt;60 And Clairance créatinine&lt;90</p> <p>3-Clairance créatinine&lt;60 And Clairance créatinine ≥ 90;</p> <p>4- Clairance créatinine ≥ 90</p> <p>5- Si données manquantes</p>	<p>1-"Purie anormale , dosage microalbuminurie, phosphate, glycosurie</p> <p>2-"Echo rénale, surveillance de la clairance";</p> <p>3-"Ajustement des posologies selon la Clairance";</p> <p>4-"Pas d'indication";</p> <p>5- "non évaluable"</p>
	<b>Fibroscan Fibrotest</b>	<p>1-Hépatopathie="F4" Or Res Echo foie="Cirrhose";</p> <p>2-Fibroscan = "Oui" Or Fibrotest="Oui";</p> <p>3-Hépatite C="HVC Chronique active" Or Hépatite C="HVC En cours de traitement" Or Hépatite B="HVB Chronique active" Or Hépatite B="HVB En cours de traitement</p> <p>4-Hépatopathie="Stéatose";</p> <p>5-Fibrose &gt; 2 Or APRI&gt;1.5 Or Fib4&gt;2,67</p> <p>6-Fibrose&lt;2 Or APRI&lt;,5 And Hépatite B="Non pas HVB" Or Hépatite C="Non pas HVC"; " ;</p> <p>7-Si données manquantes</p>	<p>1- Gastroscopie avec Recherche de VO";</p> <p>2- "Déjà fait, à contrôler dans un an";</p> <p>3- " Hépatite chronique, Fibroscan/Fibrotest recommandé";</p> <p>4- "Stéatose, Fibroscan/Fibrotest recommandé";</p> <p>5- " Probable fibrose, Fibroscan/Fibrotest recommandé";</p> <p>6- "Pas d'indication</p> <p>7-"non évaluable"</p>
<b>Examens cardiovasculaires</b>	<p>1-Nb FDR cardiovasculaire≥3 And Cs cardio="Non";</p> <p>2-Nb FDR cardiovasculaire≥3 And Doppler TSAo="Non";</p> <p>3-Nb FDR cardiovasculaire≥3 And Cs cardio="Oui" ;</p> <p>4-Nb FDR cardiovasculaire&lt; 3;</p> <p>5- Si données manquantes</p>	<p>1-"Echographie, Ep effort ou scinti recommandées";</p> <p>2- "Echographie, Doppler TSA recommandé";</p> <p>3-"Suivi annuel recommandé";</p> <p>4- "Pas d'indication si ECG normal";</p> <p>5-"non évaluable"</p>	
<b>Echographie abdominale</b>	<p>1-Echographi abdo = "Oui";</p> <p>2-Nb FDR Stéatose≥ 3 Or FLI &gt; ,6 Or Hépatite C="HVC Chronique active" Or Hépatite C="HVC En cours de traitement" Or Hépatite B="HVB Chronique active" Or Hépatite B="HVB En cours de traitement" And Echographi abdo="Non" Or Echographi abdo="Ne sait pas" ;"Echographie abdo recommandée";</p> <p>3-Nb FDR Stéatose&lt;3 And Hépatite B="Non pas HVB" Or</p>	<p>1- "Déjà fait, à contrôler dans un an";</p> <p>2- "Echographie abdo recommandée";</p> <p>3- "Pas d'indication";</p>	

	Hépatite C="Non pas HVC"; 4- Si données manquantes	4- "non évaluable"
<b>Test neurocognitif</b>	1-Mémoire = "Oui,souvent" Or Lenteur = "Oui,souvent" Or Attention = "Oui,souvent" Or memoiremed="Oui, perçu par l'entourage" Or memoiremed="Oui"; 2-Mémoire=" Jamais" Or Lenteur="Jamais" Or Attention = "Jamais" Or memoiremed = "Non";"pas d'indication"; 3- Si données manquantes "	1- "test neurocognitif";  2- "Non";"pas d'indication";  3- "non évaluable"
<b>ODM</b>	1-Osteo="Oui" And Res Osteo="Normal"  2-Osteo="Oui"; 3-Sexe="un Homme" And Age>60 And Nb FDR Osteoporose>2 Or Age>50 And Sexe="une Femme" And Nb FDR Osteoporose>2 Or Menopause="Oui" And Age ≤ 40 Or Menopause="Oui" And IMC < 19 Or Menopause="Oui" And ATCD fami fract="Oui" Or Sexe="un Homme" And Age<60 And IMC < 20 Or Sexe="un Homme" And Age<60 And IMC < 23 And IMC ≥ 20 ; 4-Nb FDR Osteoporose ≤ 2 5- Si données manquantes	1-";"ODM normale, surveillance tous les 3 ans"; 2-"Pas d'indication, déjà fait" 3- ;"ostéodensitométrie recommandée"   4- ;"Pas d'indication";  5- "non évaluable"
<b>Cardiovasculaire</b>	1-Risque Cv à 10 ans="Risque élevé supérieur à 20%" And Kardegic="Non"; 2-Chol LDL > 4 And Statine="Non"; 3-TAsyst>140 Or TAdiasto>99 And IEC="Non"  4-Glycémie>7 And Antidiabetique="Non"; 5-Risque Cv à 10 ans="Risque faible < 5%" And TAsyst<140 And TAdiasto<99 And Chol LDL<3,4 6- Risque Cv à 10 ans="Risque moyen 10-20%" Or Risque Cv à 10 ans="Risque modéré 5-10 7-si données manquantes	1-";"Indication Aspirine faible dose" 2-";"Indication de statines" 3-";"Antihypertenseur à envisager"; 4-"Metformine à envisager"; 5 ;"pas d'indication de traitement"; 6-"vérifier les facteurs de risque"; 7- "non évaluable"

## **Annexe 4 : Bilan Biologique de CO-ADAPT**

**NFS, Plaquettes, VS**

**D-Dimères Créatinine**

**ASAT ALAT, GGT**

**Glycémie**

**CRP**

**Cholestérol total et HDL, LDL, Triglycérides**

**Electrophorèse des protéines**

**CD3/CD4/CD8/CD38/HLA Dr/Treg**

**Charge virale HIV**

**Vitamine D (25OH)**

**Protéinurie/créatinurie sur échantillon**

**Bandelette urinaire,**

**Plasmathèque** (2 tubes EDTA 10 ml – bouchon mauve – Labo 7° niveau

[soit 6 aliquots dont 1 aliquot pour CD14s, et 5 aliquots pour le dosage des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, TNF)]

## **Annexe 5 : Critères du DSM IV**

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

(1) Humeur dépressive

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités,

(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

# Résumé

---

**Introduction :** La prise en charge de l'infection à VIH est désormais celle d'une maladie au long cours. Bien que les patients porteurs du virus VIH vivent plus longtemps, ils développent plus fréquemment et parfois plus précocement, que dans la population générale, des comorbidités appelées évènements non classant SIDA. Malgré la prévalence élevée de ces comorbidités et la surexposition à de nombreux facteurs de risque, peu de données sont disponibles sur le dépistage des comorbidités chez le PVVIH.

**Objectif :** Le but de cette étude est d'analyser les différents facteurs de risque par un questionnaire (patient et médecin) et d'évaluer le dépistage des différentes comorbidités liées au virus VIH.

**Matériel et méthodes :** Les patients inclus dans cette étude sont issus de la cohorte Co-ADAPT. Elle intègre des patients à risque de comorbidités (âgés de plus de 40 ans) contrôlés sur le plan virologique avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml. Différents algorithmes, créés sur la base des recommandations françaises et européennes, tenant compte des différents facteurs de risque de comorbidités, permettent de calculer des scores de risque, de définir des indications de consultations ou de bilans pour chacune des comorbidités et, d'unifier ces recommandations au sein d'une démarche globale définie par un Projet Personnalisé de Soins. Sept comorbidités ont été retenues pour l'étude: cardiovasculaire, osseuse, dépression, troubles neurocognitifs, rénale, néoplasique (cancers viro-induits par l'HPV) et fibrose hépatique.

**Résultats :** 328 patients ont été inclus, 74.3% sont des hommes, 99.3% des patients reçoivent un traitement antirétroviral, 15.3% sont co-infectés par le VHC et 2.7% par le VHB. Les comorbidités les plus fréquemment observées sont : la dépression (36.7%), la fibrose hépatique (20%), l'ostéoporose (17.9%), les pathologies cardiovasculaires (12.5%), les cancers non liés au VIH (11.7%) puis les troubles cognitifs (11.6%) et l'insuffisance rénale chronique (2.1%). Le taux de couverture moyen en matière de dépistage est de 49.3% .Il varie de 32.8% à 88.6% selon les comorbidités. On observe que seule la prise en charge du dépistage du cancer du col de l'utérus est optimale. Un ratio CD4/CD8 bas < 0.75 est corrélé de manière significative au nombre de facteurs de risque (cardiovasculaires, d'ostéoporose, rénaux, métabolique) mais pas au nombre de comorbidités.

**Conclusion :** Le nombre important de facteurs de risque et la complexité de certains consensus rendent la gestion des comorbidités difficile à appliquer dans le suivi clinique des PVVIH. Le PPS est un outil informatisé simple qui permettrait, à partir d'un questionnaire, d'améliorer et d'analyser de manière plus globale la prise en charge de ces comorbidités liées au VIH.