



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2016

N°

**Epidémiologie des comorbidités respiratoires chez les patients
infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine :
Etude sur la base nationale des données du PMSI de 2007 à 2014**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 5 octobre 2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Thomas MAITRE

Né le 11 août 1987

à Auxerre (89)

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagats, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2016

N°

**Epidémiologie des comorbidités respiratoires chez les patients
infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine :
Etude sur la base nationale des données du PMSI de 2007 à 2014**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 5 octobre 2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Thomas MAITRE

Né le 11 août 1987

à Auxerre (89)

Année Universitaire 2016-2017
au 1^{er} Septembre 2016

Doyen :

1^{er} Assesseur :

Assesseurs :

M. Frédéric HUET

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	MANGOLA	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	--

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	CAMUS	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	GIROUD	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
(Mobilité Novembre 2016 à 2017)			
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
(Mobilité Novembre 2016 à 2017)			
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(01/09/2016 au 28/02/2017)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

M. le Pr Philippe BONNIAUD

Membres :

M. le Pr Lionel PIROTH

M. le Pr Philippe CAMUS

M. le Dr Nicolas BAUDOUIN

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement M. le Professeur Philippe BONNIAUD d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail de thèse. Sa très grande disponibilité, ses conseils et son soutien ont été pour moi essentiels.

Je tiens à remercier également M. le Professeur Lionel PIROTH. J'ai tiré un grand bénéfice de ses enseignements et de sa bienveillance.

Je remercie M. le Professeur Philippe CAMUS, pour le partage de ses connaissances, et de sa confiance.

Je remercie M. le Docteur BAUDOUIN pour son encadrement. J'ai lui suis très reconnaissant du temps qu'il a consacré à ma formation.

Je tiens à remercier également M. le Professeur CHAVANET pour sa bienveillance. J'ai été particulièrement sensible à son soutien dans mon orientation vers l'infectiologie.

Je remercie Mme le Professeur Catherine QUANTIN, et M. le Docteur Jonathan COTTENET de m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse.

Je remercie enfin toute l'équipe des services de pneumologie et de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Dijon pour leur accueil, leur aide et leur confiance.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX	11
TABLE DES FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
ETAT DE LA QUESTION	15
Historique de l'infection par le VIH	16
Interactions entre les poumons, le VIH, et les traitements antirétroviraux	16
Les pathologies respiratoires habituelles chez les patients infectés par le VIH	17
La pneumocystose	17
La tuberculose	18
Les pneumonies bactériennes	20
Le syndrome de restauration immunitaire (SRI)	21
Les néoplasies bronchiques	21
Les lymphomes hodgkiniens	22
L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	22
Les manifestations pulmonaires secondaires au traitement antirétroviral	22
Pneumo-toxicité propre des antirétroviraux	23
Syndrome de restauration immunitaire (SRI) sous antirétroviraux	23
OBJECTIFS	24
TRAVAIL ORIGINAL	26
INTRODUCTION	27
METHODES	28
Données médicales nationales administratives	28
Schéma d'étude	29
Variables	29
Analyse statistique	30
RESULTATS	30
Prévalence annuelle des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en France de 2007 à 2013	30
Prévalence annuelle des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en 2007 et suivis sur 6 années	32
Prévalence annuelle des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en France en 2009 au début de leur prise en charge et suivis sur 4 années.	33
Evaluation du risque de pathologie respiratoire non infectieuse chez les patients infectés par le VIH, au stade VIH-SIDA et VIH-non SIDA hospitalisés en 2014 par rapport aux témoins	35
DISCUSSION	38
BIBLIOGRAPHIE	41
DISCUSSION COMPLEMENTAIRE	46
CONCLUSIONS	50
BIBLIOGRAPHIE	53

ANNEXES	64
Annexe 1. <i>Prévalence annuelle sur 6 années de suivi des pathologies respiratoires chez les 44773 patients infectés par le VIH hospitalisés en 2007</i>	65
Annexe 2. <i>Prévalence annuelle sur les 4 années de suivi des pathologies respiratoires chez les 17 346 patients infectés par le VIH, avec une prise en charge récente, et hospitalisés en 2009</i>	66
Annexe 3. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	67
Annexe 4. <i>OR en fonction de l'âge des pathologies respiratoires infectieuses chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	67
Annexe 5. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	68
Annexe 6. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	68
Annexe 7. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de la BPCO chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	69
Annexe 8. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de la BPCO chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	69
Annexe 9. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de la BPCO chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins</i>	70
Annexe 10. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'emphysème pulmonaire chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	70
Annexe 11. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'emphysème pulmonaire chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	71
Annexe 12. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'emphysème pulmonaire chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins</i>	71
Annexe 13. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'insuffisance respiratoire chronique chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	72
Annexe 14. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'insuffisance respiratoire chronique chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	72
Annexe 15. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de la fibrose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	73
Annexe 16. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de la fibrose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	73
Annexe 17. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'HTAP chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	74
Annexe 18. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'HTAP chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	74
Annexe 19. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'apnée du sommeil chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	75
Annexe 20. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'apnée du sommeil chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	75
Annexe 21. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe de l'apnée du sommeil chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins</i>	76
Annexe 22. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe des néoplasies bronchiques chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins</i>	76
Annexe 23. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe des néoplasies bronchiques chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins</i>	77
Annexe 24. <i>OR en fonction de l'âge et du sexe des néoplasies bronchiques chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins</i>	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des pathologies avec atteinte respiratoire classées SIDA chez l'adulte d'après le CDC (23)	17
Tableau 2. Prévalence annuelle de 2007 à 2013 des pathologies respiratoires diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés de 2007 à 2013 ..	34
Tableau 3. Odds ratio en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez l'ensemble des patients infectés par le VIH hospitalisés en 2014, par rapport à la population non infectée par le VIH hospitalisée en 2014	36
Tableau 4. Odds ratio en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA et non SIDA hospitalisés en 2014 par rapport à la population non infectée par le VIH hospitalisée en 2014	37

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Prévalence annuelle française de 2007 à 2013 des hospitalisations et des comorbidités respiratoires diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés	31
Figure 2. Répartition des comorbidités respiratoires d'origine infectieuse et non infectieuse diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en France de 2007 à 2013	31
Figure 3. Mécanismes physiopathologiques du développement des pathologies respiratoires inflammatoires chez les patients infectés par le VIH (d'après Fitzpatrick et al. (126))	48

LISTE DES ABREVIATIONS

ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CDC	Center for Disease Control
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMV	Cytomégalovirus
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
HTAP	Hyper Tension Artérielle Pulmonaire
LDH	Lactate DésHydrogénase
LBA	Lavage Bronchiolo-Alvéolaire
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SIDA	Syndrome d'Immuno-déficience Acquise
SRI	Syndrome de Restauration Immunitaire
TMP/SMX	Trimethoprime/Sulfamethoxazole
VIH	Virus de l'Immuno-déficience Humaine

Introduction

INTRODUCTION

Les dernières recommandations françaises préconisent d'initier précocement un traitement antirétroviral chez l'ensemble des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (1). Ce traitement est à maintenir au long cours lorsque le taux de lymphocytes T CD4 s'est normalisé (1). La population des personnes infectées par le VIH vieillit sous traitement antirétroviral maintenu au long cours. Le maintien de ce traitement est associé à une franche réduction de la mortalité (2), et une diminution de l'incidence des manifestations classées dans le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) qui sont pour une grande partie d'origine infectieuse (3). L'augmentation du risque de pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH a également été démontrée par Corthers *et al.* dans une étude rétrospective basée sur 33 420 patients aux Etats Unis (4). Les manifestations respiratoires non infectieuses les plus étudiées sont les néoplasies bronchiques, les lymphomes hodgkiniens et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'augmentation du risque de développer ces pathologies chez les patients infectés par le VIH a été démontrée à plusieurs reprises (4)(5)(6)(7)(8). De récentes publications suggèrent également un risque majoré de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'emphysème (9)(10). L'infection par le VIH serait un facteur de risque indépendant du tabagisme (4). Il y a actuellement très peu de données concernant l'asthme et les fibroses pulmonaires. Dans leur étude, Crothers *et al.* mettaient en évidence un risque majoré chez les patients infectés par le VIH (4). Si l'émergence de ces comorbidités respiratoires se confirme en France, elle justifierait un dépistage des atteintes pulmonaires chez l'ensemble des patients infectés par le VIH même en l'absence d'immunodépression, afin de prendre en charge ces patients précocement.

Le but de cette thèse était donc, en se servant de la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), qui recueille les données de l'ensemble des hospitalisations en France, de faire une analyse épidémiologique des diagnostics respiratoires associés aux hospitalisations des patients infectés par le VIH. Dans une première partie nous ferons un état de la question concernant les différentes atteintes respiratoires liées au VIH. Nous présenterons ensuite l'essentiel de notre travail sous forme d'un article.

Etat de la question

ETAT DE LA QUESTION

Historique de l'infection par le VIH

En 1981, le CDC (Centers for Disease Control) a rapporté une épidémie de 11 cas de pneumopathie à *Pneumocystis carinii* à Los Angeles chez des patients homosexuels masculins (11). D'autres cas ont rapidement été décrits chez d'autres patients en Europe (12)(13). Il s'agissait des premières descriptions médicales des patients infectés par le VIH qui a été identifié en 1983 (14). L'infection par le VIH est aujourd'hui une pandémie qui représente une des principales causes de mortalité au niveau mondial (15). Sa prévalence est en constante augmentation compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie des personnes infectées et de l'apparition de nouvelles contaminations (15).

Interactions entre les poumons, le VIH, et les traitements antirétroviraux

Le poumon est rapidement apparu comme l'organe cible préférentiel des infections opportunistes du SIDA (16)(17). D'après des résultats d'autopsie, on estime la prévalence des atteintes pulmonaires chez les patients infectés par le VIH entre 100% au début de l'épidémie (18), et 70% après le développement des thérapies antirétrovirales (19). Certaines des pathologies respiratoires décrites chez les patients infectés par le VIH rentrent dans la définition du SIDA, on parle alors de pathologies respiratoires classées SIDA. Les pathologies classées SIDA chez l'adulte avec atteinte respiratoire sont décrites dans le tableau 1. Lorsqu'un patient infecté par le VIH est atteint d'une de ces pathologies il est classé au stade SIDA.

Initialement les pathologies infectieuses opportunistes et néoplasiques représentaient les principales causes des manifestations pulmonaires associées à l'infection par le VIH. La mise en place aux Etats Unis et en Europe, de la prophylaxie anti-*Pneumocystis* en 1989 et du traitement antirétroviral combiné en 1996, a progressivement permis de diminuer l'incidence des pathologies infectieuses opportunistes et néoplasiques notamment pulmonaires (20).

La prophylaxie anti-*Pneumocystis* par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) prévient également le risque de développer une toxoplasmose cérébrale. En revanche, son rôle dans la réduction de l'incidence des pneumonies aiguës communautaires est débattu (21)(22).

Tableau 1. Liste des pathologies avec atteinte respiratoire classées SIDA chez l'adulte d'après le CDC (23)

Candidose bronchique ou trachéale
Infection à cytomégalovirus (CMV)
Infection herpétique bronchique ou parenchymateuse
Sarcome de Kaposi
Mycobactérioses atypiques
Lymphome de Burkitt
Lymphome immunoblastique
Pneumocystose
Pneumonies bactériennes récurrentes
Tuberculose

Les pathologies respiratoires habituelles chez les patients infectés par le VIH

La pneumocystose

La pneumocystose est une infection due à un champignon ubiquitaire *Pneumocystis jirovecii*. La contamination se fait par voie respiratoire. Des données récentes suggèrent une possible transmission interhumaine à partir de patients infectés à *P. jirovecii* (24)(25). Il est recommandé de ne pas placer un patient immunodéprimé à proximité d'un patient infecté par *P. jirovecii* (24). *P. jirovecii* peut être mis en évidence dans l'arbre respiratoire en l'absence de signes cliniques ou radiologiques d'infection, on parle alors de colonisation. La colonisation concerne 31 à 68% des patients infectés par le VIH (26). Le réservoir de *P. jirovecii* est donc à la fois environnemental (27) et humain (26). Contrairement à ce qui était initialement décrit, le développement d'une infection opportuniste à *P. jirovecii* n'est pas liée à la réactivation d'une infection latente mais plutôt à une nouvelle contamination à partir du réservoir environnemental ou humain (28). L'incidence annuelle de la pneumocystose chez les patients infecté par le VIH a été évalué à 1% en 2000 dans une étude nord-américaine (29). L'infection par le VIH apparait clairement comme un facteur de risque de pneumocystose (30)(29). La pneumocystose est la principale infection opportuniste des patients infectés par le VIH sur le continent Européen et Nord-Américain (30). L'infection se développe préférentiellement chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³. Ces patients ont un taux médian de lymphocytes T CD4 de 20/mm³ et une charge virale supérieure à 10 000 copies/mL (31). Contrairement aux autres patients immunodéprimés les pneumocystoses décrites chez les patients infectés par le VIH ont une apparition subaiguë, et un pronostic moins défavorable

(32)(33)(34). La présentation clinique est une fièvre, une dyspnée et une toux non productrice qui évoluent sur plusieurs semaines. L'examen clinique qui est normal dans 50% des cas, peut retrouver des crépitations respiratoires avec une tachypnée et une fièvre. La radiologie de thorax qui est normale dans plus de 25% des cas, peut retrouver un infiltrat interstitiel bilatéral à prédominance périhilaire (35). Des images kystiques, ou des pneumatocèles sont retrouvées chez 10 à 20% des patients. Les ruptures de kystes sous-pleuraux sont volontiers responsables de pneumothorax (36). Le scanner thoracique est l'examen le plus performant pour diagnostiquer les pneumocystoses avec une spécificité de 89% et une sensibilité de 100% (37). Un scanner thoracique normal élimine donc une pneumocystose. Des marqueurs biologiques comme les lactate déshydrogénases (LDH) et les β -D-glucanes ont également un intérêt dans les diagnostics difficiles (38)(39). Le diagnostic microbiologique est posé devant la visualisation de formes trophozoïtes ou kystiques de *Pneumocystis* sur un prélèvement respiratoire par expectoration induite, Lavage Bronchiolo-Alvéolaire (LBA), ou biopsie pulmonaire (40). Le LBA est souvent privilégié compte tenu d'une sensibilité de 90 à 98%. L'expectoration induite par inhalation de sérum hypertonique est une alternative intéressante lorsqu'une fibroscopie bronchique ne peut être réalisée. Cependant si la spécificité de l'expectoration induite approche 100%, sa sensibilité n'est estimée qu'entre 55 et 92% (41) en fonction de l'expérience du préleveur (42). Des techniques de biologie moléculaire basées sur la détection d'ADN de *Pneumocystis* par PCR sur les prélèvements respiratoires ont été développées, elles sont globalement plus sensibles mais moins spécifiques que le diagnostic microbiologique de référence (43).

Le traitement curatif est une association TMP/SMX prescrite pendant 21 jours. Chez les patients infectés par le VIH, il est recommandé d'ajouter une corticothérapie chez les patients les plus hypoxiques c'est-à-dire lorsque la PaO₂ est inférieure à 70 mmHg (44)(45). Un traitement prophylactique est recommandé chez les patients infectés par les VIH avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ (44)(45).

La tuberculose

La tuberculose est l'infection par *Mycobacterium tuberculosis complex* le plus souvent secondaire à son inhalation. La tuberculose peut survenir directement après l'infection (tuberculose primaire) ou par réactivation après une période de latence (tuberculose post primaire). L'incidence annuelle de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH a été évaluée à 300 pour 100 000 en 2000 dans une étude nord-américaine (29). L'infection par le VIH a été identifiée comme un facteur de risque d'infection tuberculeuse (46) et de tuberculose maladie au décours de cette infection (47). Ce risque est persistant chez les patients infectés par le VIH, mais il diminue toutefois lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm³ (48). Les présentations cliniques et radiologiques des patients

infectés par le VIH avec un taux de lymphocytes CD4 $> 350/\text{mm}^3$ est similaire à celles des patients non infectés par le VIH. Il s'agit en particulier d'infiltrats, de nodules ou d'excavations des segments apicaux, typiques des tuberculoses post primaires. En revanche, lorsque le taux de lymphocyte CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$, des tuberculoses primaires avec miliaires, infiltrats ou nodules des lobes inférieurs et moyen sont préférentiellement retrouvées, et la tuberculose est volontiers disséminée. Le diagnostic microbiologique des tuberculoses pulmonaires est posé sur la positivité des cultures des prélèvements respiratoires. Les expectorations sont à privilégier compte tenu de la forte rentabilité et de la bonne tolérance du prélèvement. Pour améliorer leur sensibilité, les expectorations sont à renouveler, éventuellement le même jour (46). Compte tenu du temps de division de 20h chez *M. tuberculosis*, le délai de positivité des cultures en milieux solides est de 14-21 jours à partir des prélèvements riches en bacilles. Ce délai est prolongé à 42 jours sur les prélèvements pauvres en bacilles. Puisque le délai diagnostique prolongé diminue la survie des patients (49), des techniques alternatives ont été développées afin de diagnostiquer précocement les patients les plus graves et les plus contagieux. Lorsque la charge en bacille est supérieure à 10^3 sur un prélèvement, l'examen microscopique est positif. L'examen microscopique ne permet pas de distinguer l'espèce de mycobactérie. La recherche de bacilles à l'examen direct permet de dépister les patients avec la plus forte charge bacillaire. Les tuberculoses pulmonaires qui représentent 80% des tuberculoses, ont un examen microscopique positif dans 50% des cas.

Par ailleurs des techniques de biologie moléculaire (PCR) ont été développées. Elles permettent d'identifier l'ADN des espèces du complexe *tuberculosis*. Cette technique a une bonne spécificité ($>95\%$) et une sensibilité qui varie en fonction de la richesse du prélèvement en bacilles. La sensibilité est bonne ($>95\%$) sur des prélèvements respiratoires avec un examen microscopique positif, en revanche elle diminue à 72% sur des prélèvements respiratoires avec un examen microscopique négatif et à 30% sur des prélèvements extra-respiratoires (50). La détection dans les urines d'un antigène mycobactérien, le lipoaribomannane et les hémocultures mycobactériennes ont un intérêt diagnostique et pronostique dans les formes disséminées de tuberculose, plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH (51).

Le traitement antituberculeux est identique à celui des patients non infectés par le VIH. Ce traitement repose sur 2 mois de quadrithérapie par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ethambutol suivi de 4 mois de bithérapie par isoniazide et rifampicine. L'infection par le VIH ne justifie pas en soit de prolonger la durée du traitement. Comme chez les patients non infectés par le VIH, la bithérapie est prolongée de 3 mois lorsque les cultures sont encore positives ou lorsqu'il persiste des cavernes au bout de 2 mois de traitement. L'infection par le VIH représente un risque accru de résistance aux antituberculeux. La recherche de la résistance à la rifampicine par biologie moléculaire doit être systématique

a fortiori chez les patients infectés par le VIH (52). La mise en place simultanée des traitements antituberculeux et antirétroviraux pose des difficultés d'une part d'interactions médicamenteuses et d'autre part de restauration immunitaire. La rifampicine est un fort inducteur enzymatique. Un traitement par rifampicine va diminuer les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase. Il est recommandé de remplacer les inhibiteurs de protéase par de l'efavirenz ou du raltegravir dans le traitement antirétroviral (1) lorsque le patient reçoit de la rifampicine.

Afin de prévenir le risque de syndrome de restauration immunitaire (SRI), le traitement antirétroviral est différé. Il est recommandé d'initier le traitement antirétroviral 15 jours après le traitement antituberculeux chez les patients les plus immunodéprimés (taux de CD4 inférieur à 50 /mm³) et en l'absence d'atteinte tuberculeuse neuroméningée. Lorsque le déficit immunitaire est moins profond (taux de CD4 supérieur à 50 /mm³) ou en présence d'une atteinte tuberculeuse neuroméningée, l'initiation du traitement antirétroviral est différée de 2 à 4 semaines (1)(53).

Les pneumonies bactériennes

L'incidence des pneumonies bactériennes chez les personnes infectées par le VIH est de 8% soit 10 à 25 fois supérieure à celle de la population générale (54)(55). Les bactéries encapsulées sont plus fréquemment isolées dans les pneumonies bactériennes des patients infectés par le VIH (56). Le taux médian de lymphocytes T CD4 des patients infectés par le VIH qui développent une pneumonie bactérienne est de 200 /mm³ (54). Ce taux de lymphocytes T CD4 conditionne le risque de bactériémie (54). Les signes cliniques sont similaires à ceux des pneumonies bactériennes de la population générale. En revanche les patients infectés par le VIH vont développer des formes plus aiguës qui évoluent volontiers vers une bactériémie (54)(55)(56). Les pneumonies bactériennes sont toujours symptomatiques lorsque des anomalies radiologiques sont constatées (56). Au niveau microbiologique, *Streptococcus pneumoniae* est le plus fréquemment documenté comme dans la population générale (54), mais le risque de bactériémie à *S. pneumoniae* est 100 fois supérieur chez les patients infectés par le VIH (56). *Haemophilus influenzae* est la deuxième bactérie documentée dans les pneumonies bactériennes des patients infectés par le VIH (54). La présentation radiologique des pneumonies à *H. influenzae* est un syndrome interstitiel diffus qui peut évoquer dans ce contexte une pneumocystose (54). Le risque de pneumonie à *Legionella pneumophila* est 40 fois supérieur chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale (54). *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* sont les micro-organismes les plus documentés dans les pneumonies nosocomiales des patients infectés par le VIH (57). Les pneumonies à *S.*

aureus et *P. aeruginosa* se manifestent radiologiquement par les opacités alvéolaires, et des nodules parfois excavés qui peuvent évoquer une infection à mycobactérie (54)(56).

Le syndrome de restauration immunitaire (SRI)

Chez les patients au stade SIDA de l'infection, le microorganisme bactérien ou fongique initialement responsable d'une infection opportuniste peut persister plusieurs mois malgré un traitement adapté. La repopulation lymphocytaire T CD4 survenant chez les patients traités par antirétroviraux peut prendre pour cible ces microorganismes opportunistes persistants et induire un SRI. Ce syndrome se manifeste par une aggravation paradoxale de l'infection opportuniste sans argument microbiologique pour un échec du traitement ou pour une nouvelle infection opportuniste. Le délai de survenu du SRI est différent selon le site de l'infection et le micro-organisme opportuniste responsable (58). Ainsi au niveau pulmonaire, les SRI précoces des tuberculoses (59)(60), des mycobactérioses atypiques (61), et des pneumocystoses (62) surviennent dans les trois mois suivant la mise en route du traitement antirétroviral. Les SRI tardifs des cryptococcoses (63) ou des histoplasmoses surviennent plus de trois mois après l'initiation du traitement antirétroviral.

Les néoplasies bronchiques

Le tabagisme est 60 à 80% plus fréquent chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale (9)(64). Par ailleurs l'infection par le VIH est un facteur de risque de néoplasies bronchiques indépendant du tabagisme (64)(6). L'incidence des néoplasies bronchiques chez les patients infectés par le VIH est de 113 pour 100 000 soit 3 fois supérieure à celle de la population générale (65). Par rapport à la population générale, les patients infectés par le VIH sont plus jeunes lors du diagnostic de cancer (64)(5) et leur maladie est plus étendue (6). Au niveau de l'histologie, comme dans la population générale, on retrouve en premier les adénocarcinomes, puis les carcinomes épidermoïdes et enfin les cancers à petites cellules (6). Au niveau de l'imagerie, les lésions périphériques sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH. Elles sont préférentiellement apicales au niveau des séquelles de tuberculose et de pneumocystose. En revanche, lorsque les patients n'ont jamais eu d'infections opportunistes respiratoires, les localisations des lobes inférieurs sont plus fréquentes (66).

Les lymphomes hodgkiniens

L'incidence des lymphomes hodgkiniens chez les patients infectés par le VIH est de 61 pour 100 000 soit 14 fois supérieure à celle de la population générale (65). L'infection par le virus Epstein-Barr est retrouvée chez tous les patients infectés par le VIH qui développent des lymphomes hodgkiniens (67). Le risque de développer un lymphome hodgkinien diminue avec le taux de lymphocytes CD4 (7)(67). Le risque apparaît maximal lorsque le taux de lymphocytes T CD4 se situe entre 200 et 250 lymphocytes CD4 /mm³ (67). La présentation clinique habituelle est une fièvre avec sueurs nocturnes et une perte de poids. Au niveau radiologique on constate essentiellement des adénopathies médiastinales (68)(69) ou plus rarement des masses ou des condensations parenchymateuses (69).

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg. L'incidence de l'HTAP chez les patients infectés par le VIH est de 0.5 % soit 25 fois supérieure à celle de la population générale (8)(70). Il n'y a pas de lien clairement établi entre le risque de développer l'HTAP et le taux de lymphocytes CD4 (70). Les lésions anatomopathologiques sont celles de l'HTAP primaire (70). Initialement asymptomatiques, les patients développent ensuite une dyspnée d'effort (71). L'HTAP peut être dépistée par doppler cardiaque (71) mais seul le cathétérisme cardiaque droit permet de confirmer le diagnostic.

Les manifestations pulmonaires secondaires au traitement antirétroviral

Les traitements antirétroviraux utilisés depuis 1996 (20) réduisent la réplication virale et permettent une restauration immunitaire du contingent lymphocytaire T CD4. Cependant, les molécules antirétrovirales ne garantissent pas l'absence de réplication virale *a minima* sur le long cours (72). Il persiste au niveau intracellulaire une sous population virale qui échappe aux antirétroviraux à la fois par des mécanismes de latence virale et par une mauvaise diffusion des molécules au niveau de certains sites (73).

Cette réplication virale résiduelle entretient une inflammation chronique qui favorise l'apparition d'autres atteintes respiratoires non infectieuses. Depuis la fin des années 1990, l'épidémiologie des manifestations respiratoires associées au VIH s'est modifiée suite à l'utilisation des traitements antirétroviraux. En effet, on constate une diminution progressive des atteintes infectieuses opportunistes et l'émergence de nouvelles pathologies qui surviennent sous antirétroviraux (74). Il faut distinguer les manifestations

pulmonaires secondaires à la toxicité propre de certaines molécules antirétrovirales des manifestations pulmonaires secondaires à la restauration immunitaire.

Pneumo-toxicité propre des antirétroviraux

Des effets indésirables directement reliés aux antirétroviraux, notamment au niveau pulmonaire, ont été décrits. L'utilisation d'enfuvirtide augmente l'incidence des pneumonies bactériennes (75).

L'abacavir est responsable de réactions d'hypersensibilité au cours desquelles des atteintes respiratoires (dyspnée, toux et pharyngites) ont été décrites (76). Des infiltrats pulmonaires sont retrouvés chez 20% des patients exposés (74). La réintroduction de l'abacavir est à proscrire puisque des cas de chocs et de décès ont été rapportés après réintroduction (77)(78)(79). Un cas de pneumopathie à éosinophiles sous efavirenz a été décrit (80).

Enfin, la survenue brutale d'une dyspnée sans atteinte pulmonaire organique a été décrite au cours d'acidose lactique associée aux antirétroviraux (81).

Syndrome de restauration immunitaire (SRI) sous antirétroviraux

La mise en route du traitement antirétroviral s'accompagne d'une repopulation du contingent lymphocytaire T CD4 (82). Des pneumopathies interstitielles granulomateuses avec alvéolite à lymphocytes CD4 ont été rapportées après la mise en route d'un traitement antirétroviral (83). Chez les patients au stade SIDA de l'infection, le microorganisme bactérien ou fongique initialement responsable d'une infection opportuniste peut persister plusieurs mois malgré un traitement adapté. La repopulation lymphocytaire T CD4 peut prendre pour cible ces microorganismes opportunistes persistants et induire un SRI comme détaillé *ex supra*.

Objectifs

OBJECTIFS

L'objectif de notre travail était de déterminer la prévalence française des pathologies respiratoires d'origine infectieuse et non infectieuse chez les personnes infectées par le VIH depuis l'utilisation systématique des trithérapies antirétrovirales. Nous souhaitons également évaluer le risque que représente l'infection par le VIH dans la survenue de pathologies respiratoires non infectieuses.

Il nous semblait donc nécessaire de compléter les travaux actuellement disponibles par une étude épidémiologique de grande ampleur incluant l'ensemble des cas de la population française hospitalisée. L'expérience de notre groupe (84)(85) nous a conduit à l'utilisation de la base de données du PMSI. L'utilisation de cette base de données à but épidémiologique a été validée par plusieurs travaux préalables (86)(87).

Nous présentons notre travail sous la forme d'un article en ayant sélectionné les résultats qui nous ont paru les plus intéressants et pertinents. L'intégralité des autres résultats est disponible en Annexe. Cet article n'est pas encore complètement finalisé car il nous manque encore de suivre le risque de pathologies respiratoires sur plusieurs années. Une fois ces résultats obtenus, nous traduirons cet article afin de le soumettre pour publication dans une revue internationale.

Travail original

TRAVAIL ORIGINAL

Epidémiologie des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le Virus de l'Immuno-déficience Humaine : Etude sur la base nationale des données du PMSI de 2007 à 2014

INTRODUCTION

Le poumon est rapidement apparu comme l'organe cible préférentiel des infections opportunistes du Syndrome d'Immuno-déficience Humaine (SIDA) (1)(2). D'après des résultats d'autopsie, on estime la prévalence des atteintes pulmonaires chez les patients infectés par le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH) entre 100% à la fin des années 1980 (3), et 70% après le développement des thérapies antirétrovirales (4). Initialement les pathologies infectieuses opportunistes et néoplasiques représentaient les principales causes des manifestations pulmonaires associées à l'infection par le VIH. La mise en place aux Etats Unis et en Europe, de la prophylaxie anti *Pneumocystis* en 1989 et du traitement antirétroviral combiné en 1996, a progressivement permis de diminuer l'incidence des pathologies infectieuses opportunistes et néoplasiques notamment pulmonaires (5). Les dernières recommandations françaises préconisent d'initier précocement un traitement antirétroviral chez l'ensemble des patients infectés par le VIH. Ce traitement est à maintenir au long cours lorsque le taux de lymphocytes T CD4 s'est normalisé (6). La population des personnes infectées par le VIH vieillit sous traitement antirétroviral maintenu au long cours. Le maintien de ce traitement est associé à une réduction globale de l'incidence des manifestations classées SIDA et non SIDA (7) et d'une modification du spectre des comorbidités respiratoires (8). L'augmentation du risque de pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH a été démontrée par Corthers *et al.* dans une étude rétrospective basée sur 33 420 patients aux Etats Unis (9). Les manifestations respiratoires non infectieuses les plus étudiées sont les néoplasies bronchiques, les lymphomes hodgkiniens et l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP). L'augmentation du risque de développer ces pathologies chez les patients infectés par le VIH a été démontré à plusieurs reprises (9)(10)(11)(12)(13). De récentes études comparatives rapportent un risque majoré de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec un Odds Ratio (OR) de 1.1 à 1.5 chez les patients infectés par le VIH (9)(14). Concernant l'emphysème, les données sont moins robustes (15)(16)(17)(18). L'OR d'emphysème est de 7,5 sur 116 patients infectés par le VIH (18). L'infection par le VIH serait un facteur de risque indépendant du tabagisme (9)(18). Il y a actuellement très peu de données concernant l'asthme et les fibroses pulmonaires. Dans leur étude, Crothers

et al. mettaient en évidence un risque majoré de fibrose pulmonaire (OR de 1.6) chez les patients infectés par le VIH (9). Pour l'asthme, les données de la littérature sont controversées. Le risque était identique entre les personnes infectées par le VIH et la population générale (9) dans l'étude de *Corthers et al.*, cependant d'autres études comparatives sont en faveur d'un risque accru chez les patients infectés par le VIH (19)(20).

Le but de cette étude était de déterminer la prévalence française des comorbidités respiratoires chez les personnes infectées par le VIH depuis l'utilisation systématique des trithérapies antirétrovirales et d'évaluer le risque que représente l'infection par le VIH dans la survenue de pathologies respiratoires non infectieuses. Nous avons pour cela utilisé les données médicales et administratives recueillies à partir de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui apporte des données épidémiologiques exploitables chez les patients hospitalisés. Les données associées au VIH et aux comorbidités respiratoires sont clairement définies et fréquentes pour être codées dans cette base de données.

METHODES

Données médicales nationales administratives

Les données médicales et administratives ont été recueillies à partir de la base du PMSI. Ce programme a initialement été conçu pour analyser l'activité hospitalière et guider l'élaboration des programmes nationaux de santé publique. Il a été étendu à l'ensemble des établissements hospitaliers français depuis 1997. Des données médicales et administratives sont systématiquement recueillies à chaque admission hospitalière. Ces données sont ensuite anonymisées et stockées dans une base de recueil nationale. Les données médicales correspondent aux diagnostics codés selon la 10ème édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10).

Depuis 2008, le financement des établissements hospitaliers est établi à partir de l'activité médicale. L'activité hospitalière est estimée à partir des données du PMSI ce qui garantit une bonne exhaustivité de cette base de données. Ces données hospitalières sont utilisées dans la recherche médicale depuis une vingtaine d'années et leur qualité a été confirmée dans des études récentes (21)(22)(23)(24)(25). Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n° CNIL 1576793). Un accord écrit des patients n'était pas nécessaire. Les données du PMSI ont été transmises par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (n° ATIH 2015-111111-47-33).

Schéma d'étude

Cette étude a été basée sur un recueil rétrospectif multicentrique des données nationales du PMSI. Tous les patients, âgés de plus de 18 ans, infectés par le VIH et hospitalisés au moins une fois en France de 2007 à 2014 ont été inclus dans cette étude. Parmi les données administratives, l'âge et le sexe des patients hospitalisés et la localisation de l'hôpital d'admission étaient recueillis. Parmi les données médicales le diagnostic justifiant l'hospitalisation et les diagnostics associés, codés selon CIM-10, ont été recueillis.

Notre étude a comporté une première partie descriptive des pathologies pulmonaires chez les patients hospitalisés et infectés par le VIH. Nous avons réalisé 3 descriptions :

(i) La prévalence annuelle, de 2007 à 2013, des pathologies respiratoires diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés.

(ii) La prévalence des pathologies pulmonaires sur une cohorte des patients infectés par le VIH hospitalisés en 2007 suivis sur 6 ans (de 2007 à 2013).

(iii) La prévalence des pathologies respiratoires sur une cohorte des patients infectés par le VIH hospitalisés en 2009, n'ayant pas eu d'hospitalisation en 2008 et 2007 avec un diagnostic d'infection par le VIH, sur un suivi de 4 ans (de 2009 à 2013). D'après une récente enquête épidémiologique, l'immense majorité des patients infectés par le VIH en France est suivie en hospitalisation (26), cette cohorte regroupait alors essentiellement les patients infectés par le VIH au début de leur prise en charge.

Une deuxième partie analytique suivait un modèle d'étude exposé vs. non exposé. La population exposée étudiée correspondait aux patients infectés par le VIH hospitalisés au moins une fois en 2014. Nous avons également distingué deux niveaux d'infection par le VIH : l'infection par le VIH au stade SIDA (VIH-SIDA) et les infections par le VIH au stade non SIDA (VIH-non SIDA). La population non exposée correspondait à des patients non infectés par le VIH et non infectés par les virus de l'hépatite B et C (codes CIM-10 B16, B170, B171, B180, B181, B182). Les femmes enceintes ont été exclues de l'analyse.

Lorsque les valeurs d'OR étaient différentes en fonction du sexe, nous avons distingué les OR de chaque sexe (H : Hommes et F : Femmes).

Variables

Pour chaque hospitalisation, les médecins responsables ont choisi parmi la liste du CIM-10 un diagnostic principal et un ou plusieurs diagnostics associés. Les variables étudiées étaient les prévalences des pathologies pulmonaires (selon CIM-10).

Nous avons extrait de la base nationale du PMSI les variables suivantes : infection par le VIH non SIDA (Z21), infection par le VIH SIDA (B20-B24), pneumocystose (B206 + B59),

tuberculose pulmonaire (A15+A16+A19), pneumonie aiguë communautaire (J10-J18), pneumonie à cytomégalovirus (CMV) (B25.0+), légionellose (A481), aspergillose pulmonaire (B44.0 et B44.1), pyothorax (J86), abcès pulmonaires (J85), pneumopathies lymphoïdes liées au VIH (B22.1), syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (J80), pneumothorax (J93), insuffisance respiratoire chronique (J96.1), lymphome malin non hodgkinien (C82+C83+C84+C85), néoplasie pulmonaire (C34+C45), hypertension artérielle pulmonaire (I27.0), syndrome d'apnée du sommeil (G47.3), broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (J44+J40+J41+J42), emphysème pulmonaire (J43+J982), asthme (J45+J46), sarcoïdose pulmonaire (D86), fibrose pulmonaire diffuse (J84.1), pneumopathies médicamenteuses (J70.2+J70.3+J70.4), éosinophilie pulmonaire (J82), pneumopathie d'hypersensibilité (J67), embolie pulmonaire (I26), et insuffisance respiratoire aiguë (J80).

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par le test du Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher selon les conditions d'applications. Les tests de tendance pour étudier l'évolution avec les années ont été réalisés par le test de Cochran-Armitage. Pour identifier l'effet du groupe (VIH, VIH SIDA, VIH non SIDA et témoins) sur les différentes variables à expliquer selon la classe d'âge, des régressions logistiques multivariées ont été réalisées, en ajustant sur le sexe ou en séparant les analyses par sexe si des interactions étaient retrouvées. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc). Toutes les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0,05.

RESULTATS

Prévalence annuelle des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en France de 2007 à 2013

Au total, 133 850 patients infectés par le VIH ont été hospitalisés de 2007 à 2013. Le nombre annuel d'hospitalisation des patients infectés par le VIH est resté stable de 44 773 par an en 2007 à 37 995 par an en 2013. Parmi ces patients, 5 834 (13%) ont reçu un diagnostic de pathologie respiratoire (parmi ceux sélectionnés dans notre étude) au décours de leur hospitalisation en 2007. Cette proportion est restée stable de 13.0% en 2007 à 13.4% en 2013 (figure 1). Parmi les patients infectés par le VIH hospitalisés, le nombre des pathologies respiratoires non infectieuses a significativement augmenté de 1 763 (30,2%) en 2007 à 2 073 (40,7%) en 2013 ($p < 0.01$) et celui des pathologies

respiratoires infectieuses a significativement diminué de 4 067 (69,8%) en 2007 à 3 023 (59,3%) en 2013 ($p < 0.01$) (figure 2).

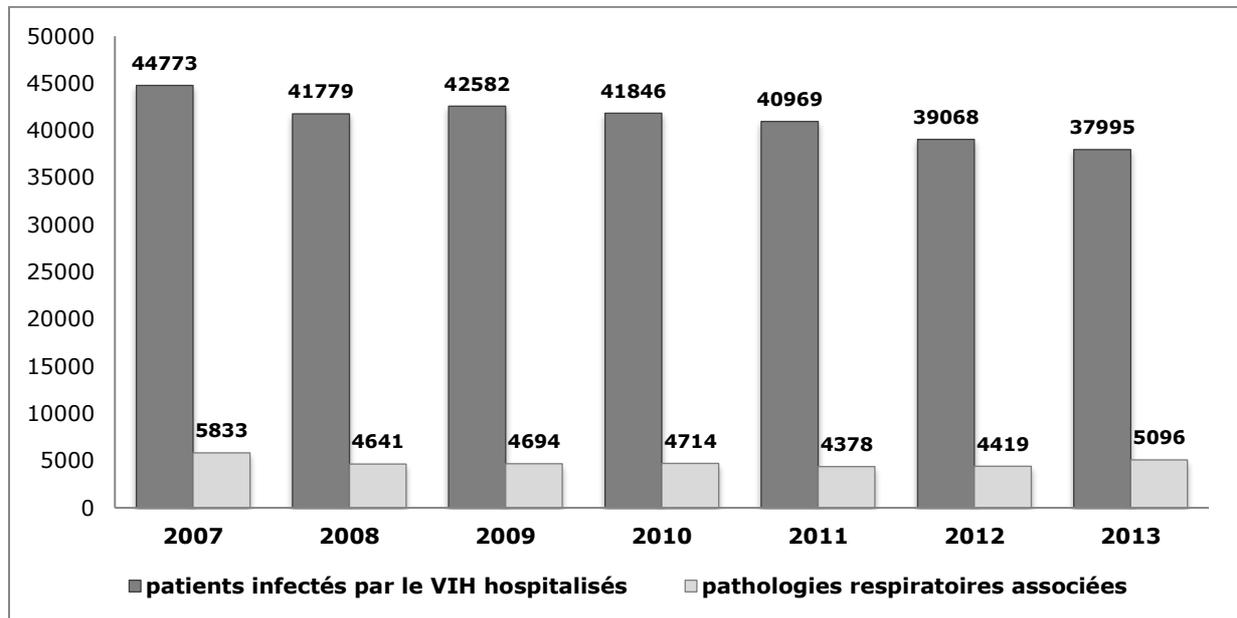


Figure 1. Prévalence annuelle française de 2007 à 2013 des hospitalisations et des comorbidités respiratoires diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés

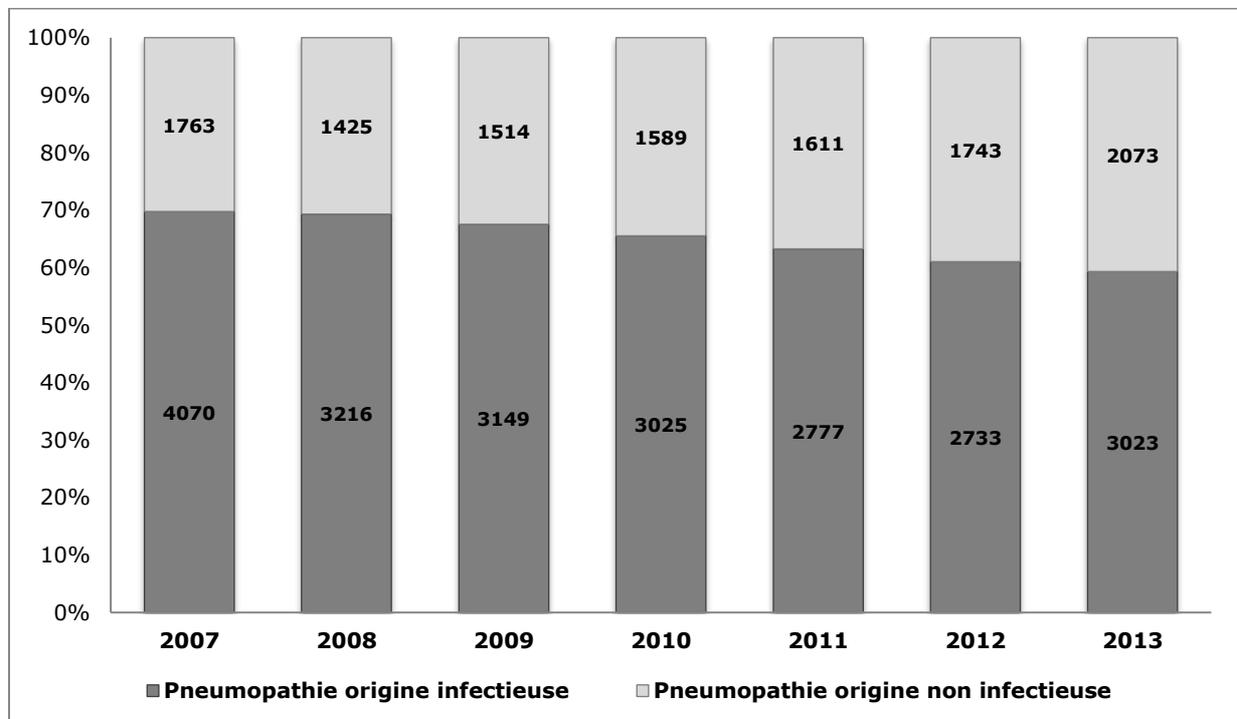


Figure 2. Répartition des comorbidités respiratoires d'origine infectieuse et non infectieuse diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en France de 2007 à 2013

Les prévalences annuelles des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH sont rassemblées dans le tableau 2.

Les principales pathologies respiratoires infectieuses diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés étaient les pneumonies aiguës communautaires (4.8% des hospitalisations de 2007 à 2013), les pneumocystoses (1.4% des hospitalisations de 2007 à 2013) et les tuberculoses pulmonaires (1.1% des hospitalisations de 2007 à 2013). Les prévalences annuelles de ces trois pathologies respiratoires ont diminué significativement de 2007 à 2013 chez les patients infectés par le VIH hospitalisés ($p < 0.01$). La prévalence annuelle des autres pathologies respiratoires d'origine infectieuse était très faible chez les patients infectés par le VIH hospitalisés de 2007 à 2013.

Les principales pathologies respiratoires d'origine non infectieuse, diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH, étaient la BPCO (1.8 % des hospitalisations de 2007 à 2013), l'asthme (0.8 % des hospitalisations de 2007 à 2013), les néoplasies bronchiques (0.6% des hospitalisations de 2007 à 2013), l'insuffisance respiratoire (0.5% des hospitalisations de 2007 à 2013), l'emphysème (0.5% des hospitalisations de 2007 à 2013), l'apnée du sommeil (0.4% des hospitalisations de 2007 à 2013), l'embolie pulmonaire (0.4 % des hospitalisations de 2007 à 2013), l'HTAP (0.3% des hospitalisations de 2007 à 2013), et les fibroses pulmonaires (0.1% des hospitalisations de 2007 à 2013). Les prévalences annuelles de la BPCO, de l'emphysème, de l'insuffisance respiratoire chronique, de l'apnée du sommeil, de la fibrose pulmonaire, de l'embolie pulmonaire et des néoplasies bronchiques ont significativement augmenté de 2007 à 2013 ($p < 0.01$).

Prévalence annuelle des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en 2007 et suivis sur 6 années

La modification de prévalence des pathologies pulmonaires a été vérifiée sur une cohorte des patients infectés par le VIH hospitalisés en 2007. Cette cohorte a été suivie sur une durée de 6 ans (de 2007 à 2013). Les prévalences annuelles des pathologies respiratoires sur les 6 années de suivi sont rassemblées dans l'annexe 1. Au total, 44 773 patients infectés par le VIH ont été hospitalisés en 2007. Parmi ces patients, la prévalence annuelle des nouvelles hospitalisations avec pathologie respiratoire a diminué significativement sur les 6 années de suivi ($p < 0.01$).

Lors des nouvelles hospitalisations des 6 années de suivi les proportions de pneumocystoses et tuberculoses pulmonaires ont diminué significativement ($p < 0.01$). Les proportions des pneumonies aiguës communautaires, des pneumonies à CMV, des légionelloses, des aspergilloses, des pyothorax et des abcès pulmonaires n'ont pas varié significativement sur les 6 années de suivi. Les proportions de l'apnée du sommeil, de la

BPCO et de l'emphysème ont augmenté significativement sur les 6 années de suivi ($p < 0.01$), de même pour la proportion d'embolie pulmonaire ($p = 0.03$).

Ces résultats pouvaient être simplement le reflet du vieillissement de la population infectée par le VIH. Elle développerait à distance de leur infection par le VIH, davantage de pathologies respiratoires non infectieuses comme dans la population générale, et moins de pathologies respiratoires infectieuses.

Prévalence annuelle des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en France en 2009 au début de leur prise en charge et suivis sur 4 années.

Afin de limiter l'impact des patients infectés par le VIH diagnostiqué depuis plusieurs années, nous avons constitué une autre cohorte regroupant des patients infectés par le VIH récemment diagnostiqué à partir des patients infectés par le VIH hospitalisés en 2009, n'ayant pas eu d'hospitalisation en 2008 et 2007 avec un diagnostic d'infection par le VIH, sur un suivi de 4 ans (de 2009 à 2013).

Au total 17 346 patients infectés par le VIH ont été hospitalisés en 2009 et ne l'ont pas été les deux années précédentes. Les prévalences annuelles des pathologies respiratoires sur les 4 années de suivi sont rassemblées dans l'annexe 2. La proportion des pneumocystoses a diminué significativement sur les 4 années de suivi ($p = 0.01$). Seule une tendance à la réduction de cette proportion a été constatée pour les tuberculoses pulmonaires ($p = 0.06$). Les proportions d'apnée du sommeil, de BPCO et d'emphysème ont augmenté significativement sur les 4 années de suivi ($p < 0.01$), de même pour la proportion de fibrose ($p = 0.03$) et d'HTAP ($p = 0.02$).

Tableau 2. Prévalence annuelle de 2007 à 2013 des pathologies respiratoires diagnostiquées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés de 2007 à 2013

Année	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		Test de tendance*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Patients VIH hospitalisés n	44 773		41 779		42 582		41 846		40 969		39 068		37 995		
avec une pathologie respiratoire	5 833	13,03	4 641	11,11	4 663	10,95	4 614	11,03	4 388	10,71	4 476	11,46	5 096	13,41	
Pathologie respiratoire infectieuse	4070	9,09	3216	7,70	3149	7,40	3025	7,23	2777	6,78	2733	7,00	3023	7,96	<0.01
Pathologie respiratoire non infectieuse	1763	3,94	1425	3,41	1514	3,56	1 589	3,80	1611	3,93	1743	4,46	2073	5,46	<0.01
Pneumocystose	871	1,95	568	1,36	538	1,26	534	1,28	481	1,17	469	1,20	516	1,36	<0.01
Tuberculose	586	1,31	483	1,16	476	1,12	428	1,02	375	0,92	377	0,96	402	1,06	<0.01
Pneumonie aiguë communautaire	2 457	5,49	2 029	4,86	1 993	4,68	1 898	4,54	1 760	4,30	1 734	4,44	1 960	5,16	<0.01
Pneumonie à CMV	24	0,05	22	0,05	24	0,06	24	0,06	36	0,09	29	0,07	33	0,09	0.02
Légionellose	35	0,08	23	0,06	18	0,04	24	0,06	20	0,05	15	0,04	17	0,04	0.03
Aspergillose pulmonaire	39	0,09	36	0,09	39	0,09	36	0,09	45	0,11	43	0,11	39	0,10	0.21
Pyothorax	31	0,07	28	0,07	34	0,08	33	0,08	34	0,08	29	0,07	23	0,06	0.89
Abcès pulmonaire	27	0,06	27	0,06	27	0,06	48	0,11	26	0,06	37	0,09	33	0,09	0.07
Pneumopathie lymphoïde liée au VIH	44	0,10	32	0,08	34	0,08	43	0,10	24	0,06	24	0,06	35	0,09	0.29
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	223	0,50	208	0,50	216	0,51	235	0,56	223	0,54	195	0,50	211	0,56	0.36
Pneumothorax	86	0,19	82	0,20	74	0,17	71	0,17	73	0,18	72	0,18	86	0,23	0.61
Insuffisance respiratoire chronique	220	0,49	213	0,51	193	0,45	207	0,49	206	0,50	210	0,54	253	0,67	<0.01
Lymphome malin non Hodgkinien	551	1,23	464	1,11	408	0,96	388	0,93	327	0,80	328	0,84	321	0,84	<0.01
Néoplasie bronchique	223	0,50	215	0,51	228	0,54	268	0,64	252	0,62	248	0,63	232	0,61	<0.01
Hypertension artérielle pulmonaire	150	0,34	112	0,27	109	0,26	107	0,26	120	0,29	99	0,25	129	0,34	0.88
Apnée du sommeil	138	0,31	122	0,29	124	0,29	168	0,40	196	0,48	232	0,59	319	0,84	<0.01
Broncho-pneumopathie chronique obstructive	720	1,61	628	1,50	662	1,55	672	1,61	697	1,70	776	1,99	904	2,38	<0.01
Emphysème	146	0,33	134	0,32	156	0,37	176	0,42	196	0,48	256	0,66	319	0,84	<0.01
Asthme	465	1,04	290	0,69	335	0,79	296	0,71	291	0,71	330	0,84	394	1,04	0.81
Sarcoïdose thoracique	41	0,09	19	0,05	27	0,06	32	0,08	44	0,11	38	0,10	37	0,10	0.05
Fibrose pulmonaire	34	0,08	22	0,05	33	0,08	25	0,06	38	0,09	37	0,09	49	0,13	<0.01
Pneumopathie médicamenteuse	8	0,02	3	0,01	4	0,01	5	0,01	4	0,01	6	0,02	4	0,01	0.79
Eosinophilie pulmonaire	0	0,00	0	0,00	4	0,01	0	0,00	2	0,00	1	0,00	3	0,01	0.13
Pneumopathie d'hypersensibilité	2	0,00	3	0,01	2	0,00	1	0,00	1	0,00	3	0,01	2	0,01	0.98
Embolie pulmonaire	180	0,40	153	0,37	163	0,38	185	0,44	186	0,45	171	0,44	229	0,60	<0.01
Insuffisance respiratoire aiguë	223	0,50	208	0,50	216	0,51	235	0,56	223	0,54	195	0,50	211	0,56	0.36

Les prévalences sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage par rapport à la prévalence des hospitalisations des patients infectés par le VIH
 * les test de tendances de Cochran Armitage ont été réalisés sur les prévalences de 2007 à 2013 ; seuls les p<0.05 ont été considérés comme statistiquement significatifs.

Evaluation du risque de pathologie respiratoire non infectieuse chez les patients infectés par le VIH, au stade VIH-SIDA et VIH-non SIDA hospitalisés en 2014 par rapport aux témoins

Compte tenu de l'émergence des comorbidités respiratoires d'origine non infectieuse chez les patients infectés par le VIH, nous avons souhaité évaluer le risque que représente l'infection par le VIH dans la survenue de ces pathologies.

Au total 33 682 patients infectés par le VIH (26 394 patients au stade SIDA et 7 288 non SIDA) ont été appariés à 8 358 015 patients témoins non infectés par le VIH hospitalisés. Tous ces patients ont été hospitalisés au moins une fois en 2014.

Les OR des différentes pathologies respiratoire étaient variables selon l'âge, le sexe, et la pathologie respiratoire étudiée (tableaux 3, 4 et annexes 3 à 23).

L'infection par le VIH est significativement apparue comme un facteur de risque de développer une pathologie respiratoire chez les patients âgés de 18 à 69 ans (OR=2.2 (1.9-2.6) de 18 à 29 ans; OR=2.0 (1.9-2.1) de 30 à 49 ans ; OR=1.2 (1.2-1.3) de 50 à 69 ans) , une pathologie respiratoire non infectieuse chez les patients âgés de 30 à 49 ans (OR=1.1 (1.0-1.2) et les femmes âgées de 50 à 69 ans (OR=1.2 (1.0-1.3), et une pathologie respiratoire infectieuse chez l'ensemble des patients (OR=7.0 (5.8-8.5) de 18 à 29 ans ; OR=5.4 (5.0-5.7) de 30 à 49 ans ; OR=2.7 (2.5-3.0) de 50 à 69 ans ; et OR=1.5 (1.2-1.8) après 70 ans) (annexes 3 à 6).

L'infection par le VIH est apparue comme un facteur de risque de BPCO chez les patients âgés de 30 à 49 ans (OR=2.2 (1.9-2.5)) et chez les femmes de 50 à 69 ans (OR=2.0 (1.7-2.5), de fibrose pulmonaire chez les patients âgés de 30 à 49 ans (OR=4.6 (2.7-7.8)) et chez les femmes de 50 à 69 ans (OR=3.8 (1.8-8.1), d'emphysème de 30 à 69 ans (OR=4.7 (3.9-5.8) de 30 à 49 ans ; OR=2.4 (2.0-2.9) de 50 à 69 ans), d'insuffisance respiratoire chronique de 30 à 49 ans (OR=1.8 (1.4-2.5)), de néoplasie bronchiques de 30 à 49 ans (OR=1.5 (1.1-2.0)), et enfin d'HTAP de 18 à 69 ans (OR=6.9 (1.7-27.8) de 18 à 29 ans ; OR=4.5 (3.0-6.7) de 30 à 49 ans ; et OR=1.9 (1.3-2.7) de 50 à 69 ans).

Les OR dépendaient également du stade d'infection par le VIH (tableau 4). L'infection par le VIH au stade non SIDA apparaissait comme un facteur de risque de BPCO (OR=1.6 (1.2-2.3)) et d'emphysème (OR=2.5 (1.4-4.5) de 30 à 49 ans (annexe 6 à 23).

L'infection par le VIH, au stade SIDA ou non SIDA n'était pas un facteur de risque de développer un asthme.

Tableau 3. Odds ratio en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez l'ensemble des patients infectés par le VIH hospitalisés en 2014, par rapport à la population non infectée par le VIH hospitalisée en 2014

Toutes les infections par le VIH (VIH SIDA et non SIDA)				
Âges (en années)	18-29	30-49	50-69*	>70
Toutes pathologies respiratoires	2.2 (1.9-2.6)	2.0 (1.9-2.1)	1.2 (1.2-1.3)	
Pathologies respiratoires infectieuses	7.0 (5.8-8.5)	5.4 (5.0-5.7)	2.7 (2.5-3.0)	1.5 (1.2-1.8)
Pathologies respiratoires non infectieuses		1.1 (1.0-1.2)	F : 1.2 (1.0-1.3)	
BPCO		2.2 (1.9-2.5)	F : 2.0 (1.7-2.5)	
Emphysème		4.7 (3.9-5.8)	2.4 (2.0-2.9)	
Insuffisance respiratoire chronique		1.8 (1.4-2.5)		
Fibrose pulmonaire		4.6 (2.7-7.8)	3.8 (1.8-8.1)	
HTAP	6.9 (1.7-27.8)	4.5 (3.0-6.7)	1.9 (1.3-2.7)	
Apnée du sommeil	0.3 (0.1-0.9)	0.3 (0.2-0.3)	H : 0.3 (0.2-0.3) F : 0.4 (0.3-0.6)	0.6 (0.4-0.9)
Néoplasies bronchiques		1.5 (1.1-2.0)	0.7 (0.6-0.8)	

Seuls les OR statistiquement significatifs sont rapportés ;

*Lorsque les valeurs d'OR étaient différentes en fonction du sexe, nous avons distingué les OR de chaque sexe (H : Hommes et F : Femmes)

Tableau 4. Odds ratio en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA et non SIDA hospitalisés en 2014 par rapport à la population non infectée par le VIH hospitalisée en 2014

Ages	Les infections par le VIH au stade SIDA				Les infections par le VIH au stade non SIDA			
	18-29	30-49	50-69*	>70	18-29	30-49	50-69	>70
Toutes pathologies respiratoires	3.2 (2.6-3.8)	2.4 (2.3-2.5)	H : 1.2 (1.2-1.3) F : 1.8 (1.7-2.1)					
Pathologies respiratoires infectieuses	10 (8.2-12.3)	6.7 (6.2-7.2)	3.2 (2.9-3.4)	1.7 (1.4-2.1)				
Pathologies respiratoires non infectieuses		1.3 (1.2-1.4)	F : 1.3 (1.1-1.5)	1.7 (1.4-2.1)				
BPCO		2.4 (2.0-2.8)	F : 2.2 (1.8-2.8)			1.6 (1.2-2.3)		
Emphysème		5.3 (4.3-6.6)	2.7 (2.2-3.2)			2.5 (1.4-4.5)		
Insuffisance respiratoire chronique		2.2 (1.6-3.0)						
Fibrose pulmonaire		5.9 (3.5-10.2)	F : 4.7 (2.2-9.9)					
HTAP	10.3 (2.6-41.8)	5.6 (3.7-8.5)	1.8 (1.2-2.7)					
Apnée du sommeil		0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.3)			0.1 (0.1-0.3)	0.4 (0.3-0.5)	
Néoplasies bronchiques		1.7 (1.2-2.4)	0.8 (0.6-0.9)				0.5 (0.3-0.9)	

Seuls les OR statistiquement significatifs sont rapportés ;

*Lorsque les valeurs d'OR étaient différentes en fonction du sexe, nous avons distingué les OR de chaque sexe (H : Hommes et F : Femmes)

DISCUSSION

Notre étude confirme l'émergence des comorbidités respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH depuis l'utilisation des traitements antirétroviraux. Nous avons mis en évidence un risque accru d'insuffisance respiratoire chronique, de BPCO, d'emphysème, d'HTAP, de néoplasie bronchique et de fibrose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH traités par antirétroviraux. Ces pathologies sont de survenue précoce par rapport à la population générale, avant 50 ans.

Les co-infections par les virus de l'hépatite B et C ont été exclues de notre étude exposé vs. non exposé compte tenu des facteurs de risque communs avec l'infection par le VIH qui favorisent la survenue des pathologies respiratoires (27)(28)(29)(30). Ce travail ne permet cependant pas de distinguer l'impact du VIH par rapport aux autres facteurs de risque comme le tabagisme et la consommation de drogues. Par ailleurs, la base de données du PMSI expose à risque de surestimation des comorbidités respiratoires nécessitant une hospitalisation puisque, depuis 2008, le financement des établissements hospitaliers est établi à partir de l'activité médicale. L'activité hospitalière est estimée à partir des données du PMSI ce qui risque d'induire un biais dans le codage des séjours hospitaliers. De plus, la base de données du PMSI expose aussi notre travail à un risque de sous-estimation de certaines pathologies respiratoires qui peuvent être prises en charge en médecine non hospitalière comme l'asthme, l'apnée du sommeil et la BPCO. Cependant, ces deux types de biais étaient identiques chez les patients VIH et non VIH et ne risquaient donc pas d'impacter les OR calculés.

Depuis la fin des années 1990, l'utilisation des thérapies antirétrovirales combinées dans les pays occidentaux comme la France, a considérablement réduit la mortalité des patients infectés par le VIH qui a diminué de 20% de 1995 à 1997 aux Etats Unis (31). Les pathologies respiratoires rencontrées chez les patients, aujourd'hui traitées par antirétroviraux au long cours, sont différentes de celles décrites au début de l'épidémie (8). Dans notre étude, la prévalence annuelle des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés était stable, de 13%, confirmant l'étroite relation qu'il persiste entre l'infection par le VIH et les pathologies respiratoires. Crothers *et al.* retrouvaient, dans une étude réalisée chez des patients infectés par le VIH aux Etats Unis, une incidence des comorbidités respiratoires de 7% (9). Dans notre étude nous relevions la prévalence annuelle des pathologies respiratoires et non leur incidence. L'émergence des pathologies respiratoires chroniques chez les patients infectés par le VIH (8), peut expliquer cette nette différence entre les incidences publiées par Crothers *et al.* et les prévalences rapportées dans notre étude.

Notre étude a mis en évidence l'émergence des comorbidités respiratoires non infectieuses en particulier l'apnée du sommeil, la BPCO, l'emphysème et l'HTAP. Chez les patients infectés par le VIH de 2007 à 2013, les prévalences de la BPCO (1.8%), de l'asthme (0.8%) et de la fibrose pulmonaire (0.1%) étaient inférieures à celles décrites par Crothers *et al.* de 4.6%, 2.0%, et 0.4% respectivement (9) puisqu'une part non négligeable des patients atteints de ces pathologies a été vraisemblablement suivie en dehors de toute hospitalisation et n'ont ainsi pas été pris en compte dans notre étude. La prévalence des néoplasies bronchiques, de 0.6% dans notre étude, est en revanche supérieure à celle décrite dans les années 1990 aux Etats Unis (0.1%) (32). Cette différence reflète l'augmentation de la prévalence des néoplasies bronchiques constatée dans la population générale ces vingt dernières années, secondaire à l'augmentation de l'intoxication tabagique en particulier chez les femmes (33). Les prévalences de l'apnée du sommeil et de l'embolie pulmonaire chez les patients infectés par le VIH n'avaient jamais été étudiées.

Nos données confirment les résultats de précédents travaux en faveur d'un risque accru d'HTAP (13)(34). Dans notre étude, ce risque était lié à l'âge et n'était significatif que chez les patients âgés de moins de 69 ans. La toxicomanie intraveineuse, plus fréquente chez les jeunes patients, est un facteur de risque d'HTAP (35) qui n'a pas été pris en compte dans notre étude et qui a pu majorer l'OR chez les jeunes patients infectés par le VIH. Nous confirmons également le risque accru de néoplasie bronchique rapporté à plusieurs reprises (36)(10)(11), ce risque ne concerne que les patients au stade SIDA et âgés de 30 à 49 ans dans notre étude. Concernant le risque de BPCO et d'emphysème chez les patients infectés par le VIH, nos données confirment les conclusions de précédents travaux (9)(14). Le risque rapporté dans ces études persiste même en l'absence d'intoxication tabagique (9)(14). Comme dans ces travaux, notre étude retrouvait un risque accru chez les patients jeunes ; l'hypothèse d'un développement précoce de BPCO et d'emphysème chez les patients VIH était alors évoquée (9)(14). Le tabagisme, la consommation de drogues, le traitement par antirétroviraux, la charge virale élevée (> 200 000 copies /mL), et les antécédents de pneumonies notamment à *Pneumocystis* apparaissaient sur des courtes séries comme des facteurs de risque supplémentaires de BPCO (37)(38)(39)(40) et d'emphysème (41)(42)(43)(44)(45). Ainsi l'obstruction bronchique et l'emphysème sont liés à des facteurs associés à un faible contrôle de l'infection par le VIH. Cependant, deux études retrouvent un risque accru sous traitement antirétroviral (37)(46). Concernant la fibrose pulmonaire, les données de la littérature sont rares chez les patients infectés par le VIH (9)(16). Il n'y a pas de substrats histologiques décrits (16). Le risque de fibrose semble également lié à des facteurs associés à un faible contrôle de l'infection par le VIH (16).

L'émergence de ces pathologies respiratoires non infectieuses chez des patients jeunes évoque un vieillissement pulmonaire prématuré chez les patients infectés par le VIH. Le VIH induit des cycles répétés de stimulation et de prolifération lymphocytaire T, directement ou par le biais des co-infections par le virus de l'hépatite C (47)(48) et le CMV (49). Cette stimulation itérative conduit à la perte d'un récepteur CD28 à la surface des lymphocytes T (50). Ces lymphocytes sénescents ne peuvent plus correctement réguler le taux circulant de cytokines inflammatoires et induisent ainsi une inflammation systémique (51)(52). Cette sénescence lymphocytaire a également été constatée chez des patients sous antirétroviraux avec une charge virale plasmatique indétectable (53). Au niveau respiratoire d'autres facteurs sont à considérer. L'infection par le VIH associée au tabagisme et aux microorganismes du microbiome respiratoire, vont conjointement induire une activation des macrophages alvéolaires. Ceux-ci vont produire des protéases, des perforines par activation des lymphocytes CD8 et des élastases par activation des polynucléaires neutrophiles. Ces enzymes vont provoquer des dommages et participer à la sénescence des cellules de l'épithélium respiratoire (54)(55)(56). Les différences de risques des pathologies respiratoires non infectieuses (HTAP, BPCO, emphysème, et insuffisance respiratoire chronique) constatées entre les patients au stade SIDA et non SIDA appuient le rôle d'une charge virale du VIH élevée et des microorganismes opportunistes dans le développement des pathologies respiratoires non infectieuses. Ces données fondamentales se basant sur des travaux réalisés il y a plus de 10 ans, sont toutefois à nuancer. La situation immunovirologique des patients infectés par le VIH est aujourd'hui moins propice au développement de cette inflammation chronique compte tenu de l'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des traitements antirétroviraux actuels.

Nos données incitent d'une part à prévenir ces pathologies respiratoires en agissant sur des facteurs de risque bien identifiés et fréquents chez les patients infectés par le VIH comme le tabagisme et la toxicomanie. D'autre part, le dépistage des pathologies respiratoires devrait être systématiquement proposé aux patients infectés par le VIH comme le sont déjà les dépistages des pathologies cardiovasculaires et endocriniennes. Son enjeu est de prévenir les comorbidités respiratoires avant le développement irréversible de l'insuffisance respiratoire, et justifie donc un dépistage de masse. Ce dépistage, dont les modalités restent à établir (57)(58), serait à proposer à l'ensemble des patients infectés par le VIH *a fortiori* aux patients tabagiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Part I. *Am Rev Respir Dis.* 1990 May;141(5 Pt 1):1356–72.
2. White DA, Matthay RA. Noninfectious pulmonary complications of infection with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Dec;140(6):1763–87.
3. Afessa B, Greaves W, Green W, Olopoenia L, Delapenha R, Saxinger C, *et al.* Autopsy findings in HIV-infected inner-city patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(2):132–6.
4. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet.* 1996 Aug 3;348(9023):307–12.
5. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS.* 1997 Nov 15;11(14):1731–8.
6. Philippe Morlat, CNS, ANRS. *Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH. La documentation Française; 2013.*
7. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283–96.
8. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, Masur H. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006 May 12;20(8):1095–107.
9. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, *et al.* HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 1;183(3):388–95.
10. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med.* 2010 Oct 5;153(7):452–60.
11. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, *et al.* HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS.* 2012 May 15;26(8):1017–25.
12. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood.* 2006 Dec 1;108(12):3786–91.
13. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy J-F, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, *et al.* Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 1;177(1):108–13.
14. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, *et al.* Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest.* 2006 Nov;130(5):1326–33.

15. Rahmanian S, Wewers ME, Koletar S, Reynolds N, Ferketich A, Diaz P. Cigarette smoking in the HIV-infected population. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 Jun;8(3):313–9.
16. Leader JK, Crothers K, Huang L, King MA, Morris A, Thompson BW, et al. Risk Factors Associated With Quantitative Evidence of Lung Emphysema and Fibrosis in an HIV-Infected Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Apr 1;71(4):420–7.
17. Guaraldi G, Besutti G, Scaglioni R, Santoro A, Zona S, Guido L, et al. The burden of image based emphysema and bronchiolitis in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e109027.
18. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med.* 2000 Mar 7;132(5):369–72.
19. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med.* 2014 Jul;2(7):583–92.
20. Drummond MB, Kunisaki KM, Huang L. Obstructive Lung Diseases in HIV: A Clinical Review and Identification of Key Future Research Needs. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016 Apr;37(2):277–88.
21. Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G, Georges M, Camus P, Bonniaud P, et al. Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur Respir J.* 2015 Aug;46(2):503–11.
22. Lainay C, Benzenine E, Durier J, Daubail B, Giroud M, Quantin C, et al. Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke.* 2015 Jan;46(1):190–6.
23. Lorgis L, Cottenet J, Molins G, Benzenine E, Zeller M, Aube H, et al. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation.* 2013 Apr 30;127(17):1767–74.
24. Pagès P-B, Cottenet J, Mariet A-S, Bernard A, Quantin C. In-hospital mortality following lung cancer resection: nationwide administrative database. *Eur Respir J.* 2016 Jun;47(6):1809–17.
25. Creuzot-Garcher C, Benzenine E, Mariet A-S, de Lazzer A, Chiquet C, Bron AM, et al. Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014. *Ophthalmology.* 2016 Jul;123(7):1414–20.
26. Yeni P. Vivre avec le VIH, premiers resultats de l'enquête VESPA2-ANRS. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2013;26(27):284.
27. Sangal RB, Taylor LE, Gillani F, Poppas A, Klinger JR, Ventetuolo CE. Risk of echocardiographic pulmonary hypertension in individuals with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Dec;11(10):1553–9.

28. Faurie P, Broussolle C, Zoulim F, Trepo C, Sève P. Sarcoidosis and hepatitis C: clinical description of 11 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;22(8):967–72.
29. Silva DR, Stiff J, Cheinquer H, Knorst MM. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with COPD. *Epidemiol Infect*. 2010 Feb;138(2):167–73.
30. Brunetti G, Delmastro M, Nava S, Pignatti P, Bossi A, Gatti M, et al. Detection of HCV-RNA in bronchoalveolar lavage from a woman with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2003 Jun;97(6):736–8.
31. Palella FJJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1998 Mar 26;338(13):853–60.
32. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008 May 20;148(10):728–36.
33. Rivera MP. Lung cancer in women: differences in epidemiology, biology, histology, and treatment outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Dec;34(6):792–801.
34. Janda S, Quon BS, Swiston J. HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *HIV Med*. 2010 Nov;11(10):620–34.
35. Montoya ID, Bell DC, Richard AJ, Carlson JW, Trevino RA. Estimated HIV risk among Hispanics in a national sample of drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 May 1;21(1):42–50.
36. Winstone TA, Man SFP, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):305–14.
37. Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, Slivka WA, McMahon DK, Wenzel SE, Scirba FC, Morris A. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep;182(6):790–6.
38. Drummond MB, Merlo CA, Astemborski J, Kalmin MM, Kisalu A, Mcdyer JF, et al. The effect of HIV infection on longitudinal lung function decline among IDUs: a prospective cohort. *AIDS*. 2013 May 15;27(8):1303–11.
39. George MP, Kannass M, Huang L, Scirba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS ONE*. 2009;4(7):e6328.
40. Hirani A, Cavallazzi R, Vasu T, Pachinburavan M, Kraft WK, Leiby B, et al. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: a cross sectional study. *Respir Med*. 2011 Nov;105(11):1655–61.
41. Rosen MJ, Lou Y, Kvale PA, Rao AV, Jordan MC, Miller A, et al. Pulmonary function tests in HIV-infected patients without AIDS. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):738–45.

42. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):272–7.
43. Mitchell DM, Fleming J, Pinching AJ, Harris JR, Moss FM, Veale D, et al. Pulmonary function in human immunodeficiency virus infection. A prospective 18-month study of serial lung function in 474 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Sep;146(3):745–51.
44. Nieman RB, Fleming J, Coker RJ, Harris JR, Mitchell DM. Reduced carbon monoxide transfer factor (TLCO) in human immunodeficiency virus type I (HIV-I) infection as a predictor for faster progression to AIDS. *Thorax*. 1993 May;48(5):481–5.
45. Shaw RJ, Roussak C, Forster SM, Harris JR, Pinching AJ, Mitchell DM. Lung function abnormalities in patients infected with the human immunodeficiency virus with and without overt pneumonitis. *Thorax*. 1988 Jun;43(6):436–40.
46. Crothers K, Huang L. Pulmonary complications of immune reconstitution inflammatory syndromes in HIV-infected patients. *Respirology*. 2009 May;14(4):486–94.
47. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, Xu J, Chen Z, Operskalski E, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2010 Mar 15;201(6):823–34.
48. Sajadi MM, Pulijala R, Redfield RR, Talwani R. Chronic immune activation and decreased CD4 cell counts associated with hepatitis C infection in HIV-1 natural viral suppressors. *AIDS*. 2012 Sep 24;26(15):1879–84.
49. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2011 May 15;203(10):1474–83.
50. Effros RB, Pawelec G. Replicative senescence of T cells: does the Hayflick Limit lead to immune exhaustion? *Immunol Today*. 1997 Sep;18(9):450–4.
51. Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell senescence: a culprit of immune abnormalities in chronic inflammation and persistent infection. *Trends Mol Med*. 2004 Mar;10(3):119–24.
52. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol*. 2008 Feb;43(2):61–5.
53. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 May 15;187(10):1534–43.
54. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27;343(4):269–80.

55. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1015–21.
56. Hodge G, Nairn J, Holmes M, Reynolds PN, Hodge S. Increased intracellular T helper 1 proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects. *Clin Exp Immunol*. 2007 Oct;150(1):22–9.
57. Sigel K, Wisnivesky J, Shahrir S, Brown ST, Justice A, Kim J, et al. Findings in asymptomatic HIV-infected patients undergoing chest computed tomography testing: implications for lung cancer screening. *AIDS*. 2014 Apr 24;28(7):1007–14.
58. Sigel K, Dubrow R, Silverberg M, Crothers K, Braithwaite S, Justice A. Cancer screening in patients infected with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Sep;8(3):142–52.

Discussion complémentaire

DISCUSSION COMPLEMENTAIRE

Notre discussion a été développée en partie dans l'article que nous venons de présenter. Nous discutons ici des éléments qui n'ont pas été abordés dans la discussion de celui-ci.

Dans notre étude, les trois principales infections respiratoires étaient les pneumonies aiguës communautaires, les pneumocystoses et les tuberculoses pulmonaires. La principale infection opportuniste respiratoire restait la pneumocystose qui est, par ailleurs, la principale infection opportuniste retrouvée en France chez les patients infectés par le VIH (123). Sa prévalence annuelle est toutefois en diminution sur la période d'étude. Cette diminution apparaît secondaire à la généralisation des traitements antirétroviraux et des prophylaxies anti-*Pneumocystis* par TMP/SMX comme il avait déjà été constaté à la fin des années 1990 (20). Le recours aux traitements antirétroviraux en France, aujourd'hui systématique, a permis de limiter la durée de l'immunodépression cellulaire qui favorise la pneumocystose. De plus, la prophylaxie anti-*Pneumocystis* reste recommandée en France chez tous les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³ (1). On peut également y voir le succès du dépistage, de plus en plus répandu, qui permet de diagnostiquer et de traiter les patients infectés par le VIH avant le stade SIDA et le développement de pneumocystose (1).

La diminution de la prévalence annuelle des tuberculoses et des pneumonies aiguës communautaires n'était pas significative dans notre étude. Il persiste un risque accru de tuberculose (46)(47)(48) et de pneumonies aiguës communautaires (54)(55) chez tous les patients infectés par le VIH, même à distance du diagnostic de l'infection par le VIH alors que le taux de lymphocytes CD4 s'est normalisé. Ainsi les progrès en termes de thérapie antirétrovirale et de restauration immunitaire ont un moindre impact sur l'épidémiologie de la tuberculose et des pneumonies aiguës communautaires comparé à celui constaté vis-à-vis de la pneumocystose. Par ailleurs l'impact de la prophylaxie anti-*Pneumocystis* par TMP/SMX sur l'épidémiologie des pneumonies aiguës communautaires est débattu (21)(22), et inexistant sur celle de la tuberculose.

L'émergence de ces pathologies respiratoires non infectieuses chez des patients jeunes donne l'impression d'un vieillissement pulmonaire prématuré chez les patients infectés par le VIH. Le VIH induit des cycles répétés de stimulation et de prolifération lymphocytaire T, directement ou par le biais des co-infections par le virus de l'hépatite C (113)(114) et le CMV (115). Cette stimulation itérative conduit à la perte d'un récepteur CD28 à la surface des lymphocytes T (116). Ces lymphocytes sénescents ne peuvent plus correctement réguler le taux circulant de cytokines inflammatoires et induisent ainsi une inflammation systémique (117)(118). Cette activation immunitaire a été confirmée chez des patients sous antirétroviraux avec une charge virale plasmatique indétectable (119).

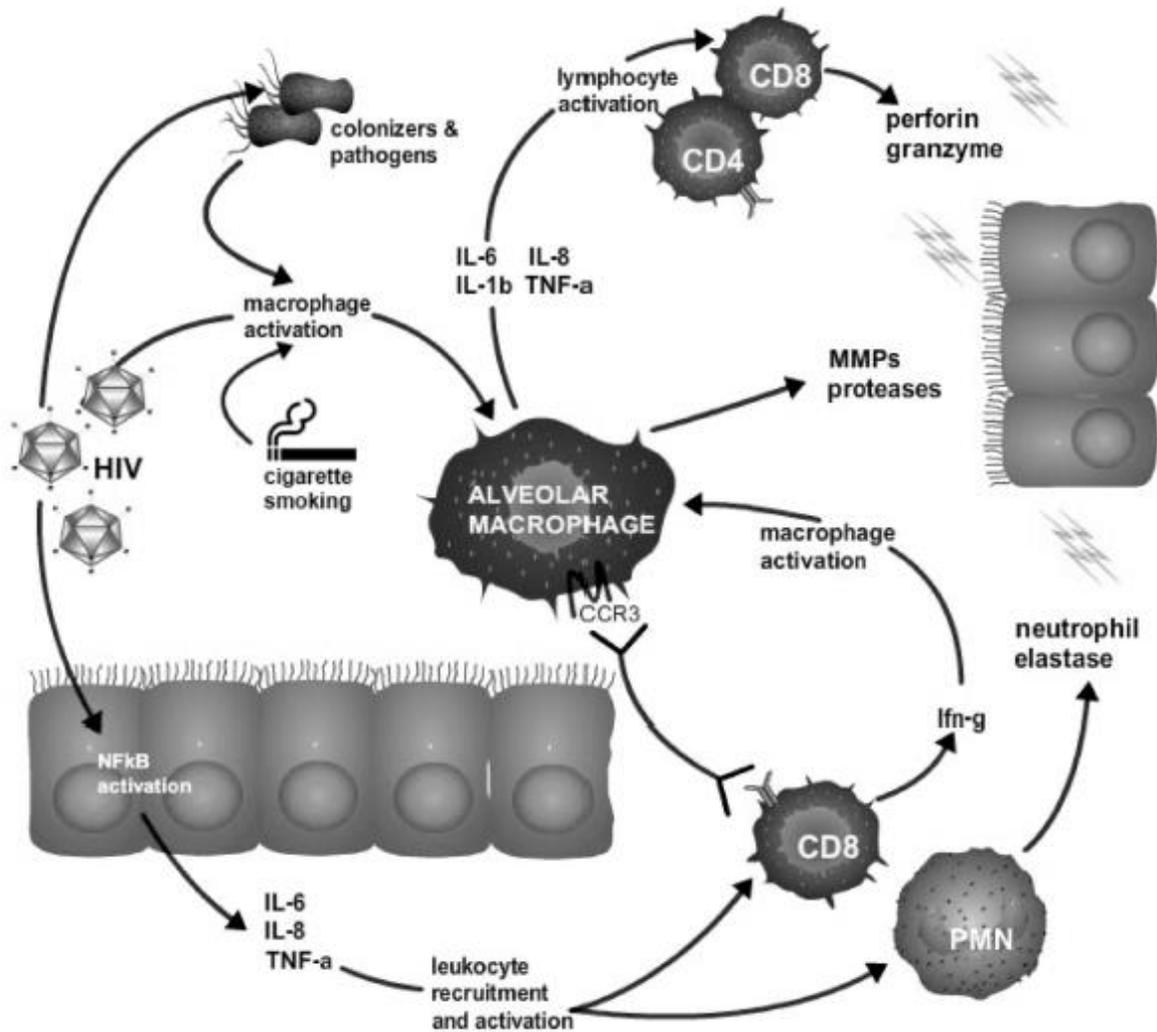


Figure 3. Mécanismes physiopathologiques du développement des pathologies respiratoires inflammatoires chez les patients infectés par le VIH (d'après Fitzpatrick et al. (126))

Au niveau respiratoire d'autres facteurs sont à considérer. L'infection par le VIH associé au tabagisme et aux microorganismes du microbiome respiratoire, vont conjointement induire une activation des macrophages alvéolaires. Ceux-ci vont produire des protéases, des perforines par activation des lymphocytes CD8 et des élastases par activation des polynucléaires neutrophiles. Ces enzymes vont provoquer des dommages et participer à la sénescence des cellules de l'épithélium respiratoire (120)(121)(122) (Cf. figure 3). Les différences de risques des pathologies respiratoires non infectieuses (HTAP, BPCO, emphysème, et insuffisance respiratoire chronique) constatées entre les patients au stade SIDA et non SIDA confirment bien le rôle d'une charge virale du VIH élevée et des microorganismes opportunistes dans le développement des pathologies respiratoires non infectieuses. Concernant la fibrose pulmonaire, d'autres explications physiopathologiques ont été proposées. La protéine virale « HIV Nef » induirait une libération de radicaux libres oxygénés au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire (124) . Or les traitements

antirétroviraux provoquent l'adhésion leucocytaire au niveau de l'endothélium *in vitro* (125), qui *in fine* favorise une inflammation à ce niveau et induit les dommages à l'origine de la fibrose. Ces données fondamentales qui se basent sur des travaux réalisés il y a plus de 10 ans sont toutefois à nuancer. La situation immunovirologique des patients infectés par le VIH est aujourd'hui moins propice au développement de cette inflammation chronique compte tenu de l'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des traitements antirétroviraux.

Conclusions

CONCLUSIONS

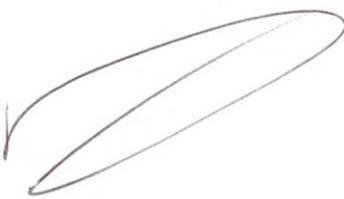
Depuis la fin des années 1990, l'utilisation des thérapies antirétrovirales dans les pays occidentaux comme la France, a considérablement amélioré le pronostic des patients infectés par le VIH. L'épidémiologie des comorbidités s'est progressivement modifiée. Les pathologies respiratoires rencontrées chez les patients, aujourd'hui traités par antirétroviraux au long cours, sont différentes de celles décrites au début de l'épidémie. Nous avons étudié les prévalences des comorbidités respiratoires à partir de 133 850 patients infectés par le VIH hospitalisés de 2007 à 2013, de 44 773 patients infectés par le VIH hospitalisé en 2007 et suivi sur 6 ans, et enfin à partir de 17 346 patients infectés par le VIH en 2009 au début de leur prise charge avec un suivi sur 4 ans. Les résultats obtenus sur ces volumineux effectifs de patients infectés par le VIH confirment la diminution de la prévalence des comorbidités respiratoires infectieuses. La principale infection opportuniste respiratoire reste la pneumocystose. Sa prévalence annuelle est toutefois en diminution sur la période d'étude. Cette diminution apparaît secondaire à la généralisation des traitements antirétroviraux et des prophylaxies anti-*Pneumocystis* mais aussi au succès du dépistage de l'infection par le VIH. La diminution de la prévalence annuelle des tuberculoses et des pneumonies aiguës communautaires n'est pas significative dans notre étude. En effet, il persiste un risque accru de ces deux pathologies chez tous les patients infectés par le VIH, même lorsque que le taux de lymphocyte CD4 s'est normalisé.

Les principales pathologies non infectieuses retrouvées chez les patients infectés par le VIH hospitalisés sont la BPCO, le lymphome malin non Hodgkinien, l'asthme, la néoplasie bronchique, l'insuffisance respiratoire chronique, l'embolie pulmonaire, l'HTAP, l'emphysème, l'apnée du sommeil et la fibrose pulmonaire. L'étude de leur prévalence à partir des trois populations, a mis en évidence l'émergence des comorbidités respiratoires non infectieuses en particulier l'apnée du sommeil, la BPCO, l'emphysème et l'HTAP. Nous avons comparé les prévalences annuelles en 2014 de ces pathologies chez les personnes exposées au VIH à celles des patients non exposés. Nous avons exclu de notre population non exposée les patients infectés par le virus de l'hépatite B et C compte tenu de l'exposition à des risques communs aux patients infectés par le VIH comme la toxicomanie intra veineuse. L'infection par le VIH apparaît comme un facteur de risque de BPCO avec un OR significatifs chez les patients âgés de 30 à 49 ans et chez les femmes de 50 à 69 ans. Pour l'emphysème, le risque est significatif chez les patients âgés de 30 à 69 ans. L'infection

par le VIH apparaît comme un facteur de risque de fibrose chez les patients âgés de 18 à 49 ans et chez les femmes âgées de 50 à 69 ans et un facteur de risque d'HTAP chez les patients âgés de 18 à 69 ans. Ces données confirment les résultats de précédents travaux en faveur d'un risque accru d'HTAP, de BPCO et d'emphysème chez les patients infectés par le VIH. En revanche les données sur la fibrose pulmonaires sont plus rares. Dans notre étude, le risque de ces pathologies respiratoires varie en fonction de l'âge et du sexe des patients exposés au VIH. En particulier, ce risque est inversement proportionnel à l'âge du patient. Cette constatation est en faveur de l'hypothèse d'un vieillissement pulmonaire prématuré chez les patients infectés par le VIH, déjà suggérée dans de précédents travaux. En effet, la stimulation itérative du système immunitaire par le VIH, les autres microorganismes pathogènes, et le tabagisme aboutit à une sénescence des cellules de l'épithélium respiratoire responsable *in fine* du développement des pathologies.

Notre étude confirme donc le risque accru de BPCO, d'emphysème respiratoire, d'HTAP et de fibrose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH traités par antirétroviraux. Ces pathologies sont de survenue précoce par rapport à la population générale. Ces données incitent d'une part à prévenir ces pathologies respiratoires en agissant sur des facteurs de risque bien identifiés et fréquents chez les patients infectés par le VIH comme le tabagisme et la toxicomanie. D'autre part, le dépistage des pathologies respiratoires devrait être systématiquement proposé aux patients infectés par le VIH comme le sont déjà les dépistages des pathologies cardiovasculaires et endocriniennes. Son enjeu est de prévenir les comorbidités respiratoires avant le développement irréversible de l'insuffisance respiratoire, et justifie donc un dépistage de masse. Ce dépistage, qui devrait inclure également celui du cancer bronchique, dont l'incidence chez les patients infectés par le VIH est trois fois supérieure à celle de la population générale, serait à proposer à l'ensemble des patients infectés par le VIH *a fortiori* aux patients tabagiques. Nous proposerions de réaliser des explorations fonctionnelles respiratoires avec étude de la diffusion afin de dépister les patients avant la survenue des premiers symptômes. La fréquence de cette surveillance est à déterminer mais pourrait être tous les deux ans. La nécessité de réalisation d'un suivi par scanner thoracique dans cette population reste à évaluer notamment pour le dépistage du cancer bronchique ou de fibroses pulmonaires.

Le Président du jury,



Pr. P. BONNIAUD

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 9 Septembre 2016

Le Doyen



Pr. F. HUET

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

1. Philippe Morlat, CNS, ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH. La documentation Française; 2013.
2. Palella FJJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1998 Mar 26;338(13):853–60.
3. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283–96.
4. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):388–95.
5. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 2010 Oct 5;153(7):452–60.
6. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 2012 May 15;26(8):1017–25.
7. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006 Dec 1;108(12):3786–91.
8. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy J-F, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):108–13.
9. Rahmanian S, Wewers ME, Koletar S, Reynolds N, Ferketich A, Diaz P. Cigarette smoking in the HIV-infected population. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Jun;8(3):313–9.
10. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med*. 2000 Mar 7;132(5):369–72.
11. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, et al. An Outbreak of Community-Acquired *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 1981 décembre;305(24):1431–8.
12. Du Bois RM, Branthwaite MA, Mikhail JR, Batten JC. Primary *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus infections. *Lancet*. 1981 Dec 12;2(8259):1339.
13. Rozenbaum W, Coulaud JP, Saimot AG, Klatzmann D, Mayaud C, Carette MF. Multiple opportunistic infection in a male homosexual in France. *Lancet*. 1982 Mar 6;1(8271):572–3.
14. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868–71.

15. GBD 2015 HIV Collaborators, Wang H, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, et al. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV*. 2016 Aug;3(8):e361–87.
16. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Part I. *Am Rev Respir Dis*. 1990 May;141(5 Pt 1):1356–72.
17. White DA, Matthay RA. Noninfectious pulmonary complications of infection with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Dec;140(6):1763–87.
18. Afessa B, Greaves W, Green W, Olopoenia L, Delapenha R, Saxinger C, et al. Autopsy findings in HIV-infected inner-city patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(2):132–6.
19. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet*. 1996 Aug 3;348(9023):307–12.
20. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997 Nov 15;11(14):1731–8.
21. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Sep 28;333(13):845–51.
22. Davis JL, Fei M, Huang L. Respiratory infection complicating HIV infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Apr;21(2):184–90.
23. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*. 1993 Feb 10;269(6):729–30.
24. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, Lucet J-C, Nevez G, Garin YJF, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis pneumonia*. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51(3):259–65.
25. Bartlett MS, Lee C-H. Airborne spread of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51(3):266.
26. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):10–7.
27. Morris A, Beard CB, Huang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. *Microbes Infect*. 2002 Jan;4(1):95–103.
28. Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniazek NJ, Moura IN, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. *Emerging Infect Dis*. 2000 Jun;6(3):265–72.
29. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, et al. Incidence of AIDS-

Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis.* 2016 Sep 15;214(6):862–72.

30. Serraino D, Puro V, Boumis E, Angeletti C, Girardi E, Petrosillo N, et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993-2000. *AIDS.* 2003 Sep 26;17(14):2109–16.

31. Benito N, Rañó A, Moreno A, González J, Luna M, Agustí C, et al. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era in Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 May 1;27(1):35–43.

32. Russian DA, Levine SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am J Med Sci.* 2001 Jan;321(1):56–65.

33. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med.* 1984 May;100(5):663–71.

34. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lecuit M, Couderc L-J, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2010 Mar;24(1):107–38.

35. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, Alcabes PG, Gourevitch MN, Boiselle PM, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1998 May 28;12(8):885–93.

36. Tumbarello M, Tacconelli E, Pirroni T, Cauda R, Ortona L. Pneumothorax in HIV-infected patients: role of *Pneumocystis carinii* pneumonia and pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1997 Jun;10(6):1332–5.

37. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, Andreu J, Crespo M, Ribera E, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol.* 2003 May;13(5):1179–84.

38. Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis.* 2002 Sep;6(3):178–81.

39. Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2008 Feb 1;46(3):467–71.

40. Lazarous DG, O'Donnell AE. Pulmonary infections in the HIV-infected patient in the era of highly active antiretroviral therapy: an update. *Curr Infect Dis Rep.* 2007 May;9(3):228–32.

41. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J.* 2002 Oct;20(4):982–9.

42. Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing *Pneumocystis carinii*

- pneumonia in HIV patients: new data, new issues. *Eur Respir J*. 2003 Feb;21(2):204–8.
43. Alvarez-Martínez MJ, Miró JM, Valls ME, Moreno A, Rivas PV, Solé M, et al. Sensitivity and specificity of nested and real-time PCR for the detection of *Pneumocystis jiroveci* in clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Oct;56(2):153–60.
 44. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10;58(RR-4):1–207; quiz CE1–4.
 45. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD006150.
 46. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50(10):1377–86.
 47. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. 2005 Jan 15;191(2):150–8.
 48. Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker L-G, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2009 Aug 24;23(13):1717–25.
 49. Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald JM, et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):927–33.
 50. Cheng VCC, Yew WW, Yuen KY. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Nov;24(11):711–20.
 51. Gupta-Wright A, Peters JA, Flach C, Lawn SD. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14:53.
 52. Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. 2014.
 53. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471–81.
 54. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):730–45.
 55. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV

- epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):90–8.
56. Brecher CW, Aviram G, Boisselle PM. CT and radiography of bacterial respiratory infections in AIDS patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 May;180(5):1203–9.
57. Petrosillo N, Nicastrì E, Viale P. Nosocomial pulmonary infections in HIV-positive patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2005 May;11(3):231–5.
58. Calligaro G, Meintjes G, Mendelson M. Pulmonary manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 May;17(3):180–8.
59. Schluger NW, Perez D, Liu YM. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest*. 2002 Aug;122(2):597–602.
60. Offner M, Perpoint T, Chidiac C, Ferry T. Large liquefaction of lymph nodes during tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected woman. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
61. Namkoong H, Fujiwara H, Ishii M, Yagi K, Haraguchi M, Matsusaka M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome due to *Mycobacterium avium* complex successfully followed up using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in a patient with human immunodeficiency virus infection: A case report. *BMC Med Imaging*. 2015;15:24.
62. Mok HP, Hart E, Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to *Pneumocystis pneumonia* after antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2014 Apr;25(5):373–7.
63. Katchanov J, Zimmermann U, Branding G, Tintelnot K, Müller M, Arastéh K, et al. Multiphasic and multifocal cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient: interplay of infection and immunity. *Int J Infect Dis*. 2014 Jan;18:87–9.
64. Winstone TA, Man SFP, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):305–14.
65. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med*. 2008 May 20;148(10):728–36.
66. Fishman JE, Schwartz DS, Sais GJ, Flores MR, Sridhar KS. Bronchogenic carcinoma in HIV-positive patients: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Jan;164(1):57–61.
67. Goedert JJ, Bower M. Impact of highly effective antiretroviral therapy on the risk for Hodgkin lymphoma among people with human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Oncol*. 2012 Sep;24(5):531–6.
68. Hare SS, Souza CA, Bain G, Seely JM, Frcpc, Gomes MM, Quigley M. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol*. 2012 Jul;85(1015):848–

- 64.
69. Burns J, Shakhovich R, Lau J, Haramati LB. Oncogenic viruses in AIDS: mechanisms of disease and intrathoracic manifestations. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Nov;189(5):1082–7.
70. Janda S, Quon BS, Swiston J. HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *HIV Med.* 2010 Nov;11(10):620–34.
71. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004 Jul;126(1 Suppl):14S – 34S.
72. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS.* 2006 Oct 24;20(16):2051–64.
73. Martinez-Picado J, Deeks SG. Persistent HIV-1 replication during antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 Jul;11(4):417–23.
74. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, Masur H. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006 May 12;20(8):1095–107.
75. Lalezari JP, Henry K, O’Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med.* 2003 May 29;348(22):2175–85.
76. Keiser P, Nassar N, Skiest D, Andrews C, Yazdani B, White A, et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS.* 2003 Jul;14(7):478–81.
77. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS.* 1999 Jul 30;13(11):1419–20.
78. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 15;34(8):1137–42.
79. Walensky RP, Goldberg JH, Daily JP. Anaphylaxis after rechallenge with abacavir. *AIDS.* 1999 May 28;13(8):999–1000.
80. Angel-Moreno-Maroto A, Suárez-Castellano L, Hernández-Cabrera M, Pérez-Arellano J-L. Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J Infect.* 2006 Feb;52(2):e39–40.
81. Gérard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonnière X, Amiel C, Maurage CA, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000 Dec 1;14(17):2723–30.
82. Mori S, Levin P. A brief review of potential mechanisms of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV following antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS.* 2009 Jul;20(7):447–52.

83. Naccache JM, Antoine M, Wislez M, Fleury-Feith J, Oksenhendler E, Mayaud C, et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):2009–13.
84. Lorgis L, Cottenet J, Molins G, Benzenine E, Zeller M, Aube H, et al. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation*. 2013 Apr 30;127(17):1767–74.
85. Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G, Georges M, Camus P, Bonniaud P, et al. Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur Respir J*. 2015 Aug;46(2):503–11.
86. Chantry AA, Deneux-Tharoux C, Cans C, Ego A, Quantin C, Bouvier-Colle M-H, et al. Hospital discharge data can be used for monitoring procedures and intensive care related to severe maternal morbidity. *J Clin Epidemiol*. 2011 Sep;64(9):1014–22.
87. Bernier M-O, Mezzarobba M, Maupu E, Caër-Lorho S, Brisse HJ, Laurier D, et al. [Role of French hospital claims databases from care units in epidemiological studies: the example of the “Cohorte Enfant Scanner” study]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012 Oct;60(5):363–70.
88. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1326–33.
89. Leader JK, Crothers K, Huang L, King MA, Morris A, Thompson BW, et al. Risk Factors Associated With Quantitative Evidence of Lung Emphysema and Fibrosis in an HIV-Infected Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 1;71(4):420–7.
90. Guaraldi G, Besutti G, Scaglioni R, Santoro A, Zona S, Guido L, et al. The burden of image based emphysema and bronchiolitis in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e109027.
91. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):583–92.
92. Drummond MB, Kunisaki KM, Huang L. Obstructive Lung Diseases in HIV: A Clinical Review and Identification of Key Future Research Needs. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Apr;37(2):277–88.
93. Lainay C, Benzenine E, Durier J, Daubail B, Giroud M, Quantin C, et al. Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):190–6.
94. Pagès P-B, Cottenet J, Mariet A-S, Bernard A, Quantin C. In-hospital mortality following lung cancer resection: nationwide administrative database. *Eur Respir J*. 2016 Jun;47(6):1809–17.
95. Creuzot-Garcher C, Benzenine E, Mariet A-S, de Lazzer A, Chiquet C, Bron AM, et

- al. Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1414–20.
96. Yeni P. Vivre avec le VIH, premiers resultats de l'enquête VESPA2-ANRS. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2013;26(27):284.
97. Sangal RB, Taylor LE, Gillani F, Poppas A, Klinger JR, Ventetuolo CE. Risk of echocardiographic pulmonary hypertension in individuals with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Dec;11(10):1553–9.
98. Faurie P, Broussolle C, Zoulim F, Trepo C, Sève P. Sarcoidosis and hepatitis C: clinical description of 11 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;22(8):967–72.
99. Silva DR, Stifft J, Cheinquer H, Knorst MM. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with COPD. *Epidemiol Infect*. 2010 Feb;138(2):167–73.
100. Brunetti G, Delmastro M, Nava S, Pignatti P, Bossi A, Gatti M, et al. Detection of HCV-RNA in bronchoalveolar lavage from a woman with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2003 Jun;97(6):736–8.
101. Rivera MP. Lung cancer in women: differences in epidemiology, biology, histology, and treatment outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Dec;34(6):792–801.
102. Montoya ID, Bell DC, Richard AJ, Carlson JW, Trevino RA. Estimated HIV risk among Hispanics in a national sample of drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 May 1;21(1):42–50.
103. Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, Slivka WA, McMahon DK, Wenzel SE, Scirba FC, Morris A. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respr Crit Care Med*. 2010 Sep;182(6):790-6.
104. Drummond MB, Merlo CA, Astemborski J, Kalmin MM, Kisalu A, Mcdyer JF, et al. The effect of HIV infection on longitudinal lung function decline among IDUs: a prospective cohort. *AIDS*. 2013 May 15;27(8):1303–11.
105. George MP, Kannass M, Huang L, Scirba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS ONE*. 2009;4(7):e6328.
106. Hirani A, Cavallazzi R, Vasu T, Pachinburavan M, Kraft WK, Leiby B, et al. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: a cross sectional study. *Respir Med*. 2011 Nov;105(11):1655–61.
107. Rosen MJ, Lou Y, Kvale PA, Rao AV, Jordan MC, Miller A, et al. Pulmonary function tests in HIV-infected patients without AIDS. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):738–45.
108. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):272–7.
109. Mitchell DM, Fleming J, Pinching AJ, Harris JR, Moss FM, Veale D, et al. Pulmonary

- function in human immunodeficiency virus infection. A prospective 18-month study of serial lung function in 474 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Sep;146(3):745–51.
110. Nieman RB, Fleming J, Coker RJ, Harris JR, Mitchell DM. Reduced carbon monoxide transfer factor (TLCO) in human immunodeficiency virus type I (HIV-I) infection as a predictor for faster progression to AIDS. *Thorax.* 1993 May;48(5):481–5.
111. Shaw RJ, Roussak C, Forster SM, Harris JR, Pinching AJ, Mitchell DM. Lung function abnormalities in patients infected with the human immunodeficiency virus with and without overt pneumonitis. *Thorax.* 1988 Jun;43(6):436–40.
112. Crothers K, Huang L. Pulmonary complications of immune reconstitution inflammatory syndromes in HIV-infected patients. *Respirology.* 2009 May;14(4):486–94.
113. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, Xu J, Chen Z, Operskalski E, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 2010 Mar 15;201(6):823–34.
114. Sajadi MM, Pulijala R, Redfield RR, Talwani R. Chronic immune activation and decreased CD4 cell counts associated with hepatitis C infection in HIV-1 natural viral suppressors. *AIDS.* 2012 Sep 24;26(15):1879–84.
115. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2011 May 15;203(10):1474–83.
116. Effros RB, Pawelec G. Replicative senescence of T cells: does the Hayflick Limit lead to immune exhaustion? *Immunol Today.* 1997 Sep;18(9):450–4.
117. Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell senescence: a culprit of immune abnormalities in chronic inflammation and persistent infection. *Trends Mol Med.* 2004 Mar;10(3):119–24.
118. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008 Feb;43(2):61–5.
119. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2003 May 15;187(10):1534–43.
120. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):269–80.
121. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 1;184(9):1015–21.
122. Hodge G, Nairn J, Holmes M, Reynolds PN, Hodge S. Increased intracellular T helper 1 proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects. *Clin Exp Immunol.* 2007 Oct;150(1):22–9.

123. D. Castagliola, M. Mary-Krause, Groupe d'épidémiologie des COREVIH. Base de données hospitalières françaises sur l'infection à VIH. 2013;
124. Duffy P, Wang X, Lin PH, Yao Q, Chen C. HIV Nef protein causes endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries and human pulmonary artery endothelial cells. *J Surg Res.* 2009 Oct;156(2):257–64.
125. Kline ER, Sutliff RL. The roles of HIV-1 proteins and antiretroviral drug therapy in HIV-1-associated endothelial dysfunction. *J Investig Med.* 2008 Jun;56(5):752–69.
126. Fitzpatrick M, Crothers K, Morris A. Future directions: lung aging, inflammation, and human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med.* 2013 Jun;34(2):325–31.

Annexes

Annexe 1. Prévalence annuelle sur 6 années de suivi des pathologies respiratoires chez les 44773 patients infectés par le VIH hospitalisés en 2007

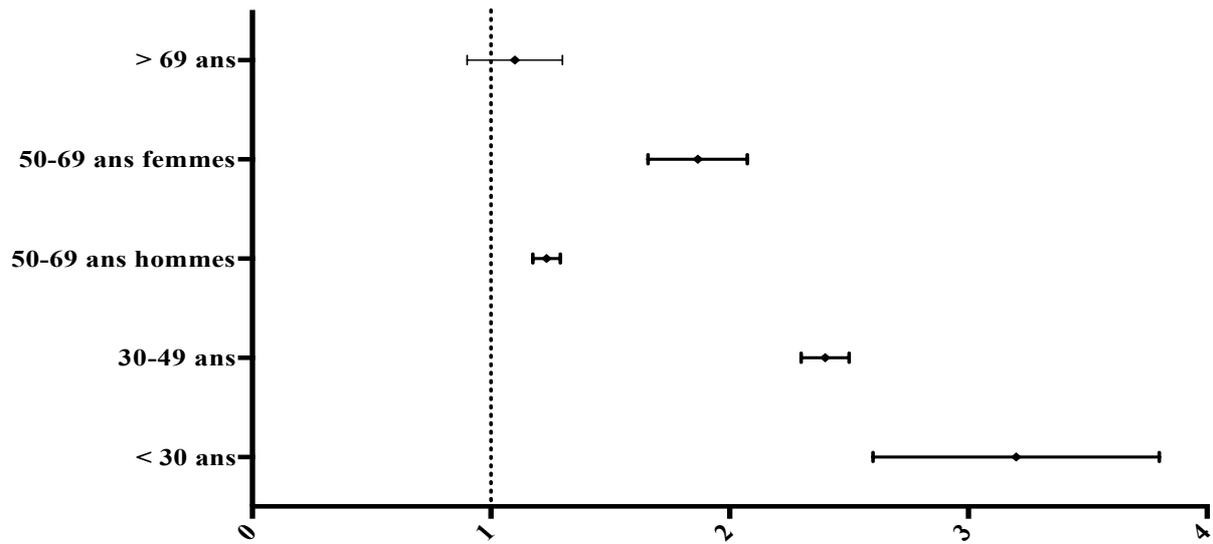
Année de suivi	2008		2009		2010		2011		2012		2013		Test de tendance*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Patients VIH réhospitalisés	1895	4,23%	1213	2,71%	986	2,20%	844	1,89%	783	1,75%	735	1,64%	
avec une pathologie respiratoire	846	1,89%	679	1,52%	549	1,23%	485	1,08%	419	0,94%	384	0,86%	<0.01
pathologie respiratoire infectieuse	739	1,65%	725	1,62%	597	1,33%	518	1,16%	501	1,12%	471	1,05%	<0.01
pathologie respiratoire non infectieuse	74	0,17%	63	0,14%	59	0,13%	49	0,11%	47	0,10%	44	0,10%	<0.01
Pneumocystose	71	0,16%	65	0,15%	46	0,10%	32	0,07%	31	0,07%	21	0,05%	<0.01
Tuberculose	658	1,47%	528	1,18%	420	0,94%	374	0,84%	319	0,71%	301	0,67%	0,61
Pneumonie aiguë communautaire	4	0,01%	2	0,00%	0	0,00%	4	0,01%	2	0,00%	0	0,00%	0,19
Pneumonie à CMV	13	0,03%	5	0,01%	5	0,01%	7	0,02%	9	0,02%	10	0,02%	0,4
Légionellose	6	0,01%	8	0,02%	8	0,02%	6	0,01%	5	0,01%	3	0,01%	1
Aspergillose pulmonaire	9	0,02%	4	0,01%	9	0,02%	5	0,01%	4	0,01%	3	0,01%	0,8
Pyothorax	11	0,02%	4	0,01%	2	0,00%	8	0,02%	2	0,00%	2	0,00%	0,86
Abrès pulmonaire	5	0,01%	6	0,01%	4	0,01%	4	0,01%	4	0,01%	3	0,01%	0,18
Pneumopathie lymphoïde liée au VIH	60	0,13%	38	0,08%	45	0,10%	24	0,05%	38	0,08%	30	0,07%	0,91
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	32	0,07%	14	0,03%	9	0,02%	15	0,03%	11	0,02%	10	0,02%	0,71
Pneumothorax	53	0,12%	48	0,11%	37	0,08%	27	0,06%	22	0,05%	25	0,06%	0,55
Insuffisance respiratoire chronique	94	0,21%	70	0,16%	55	0,12%	33	0,07%	29	0,06%	25	0,06%	<0.01
Lymphome malin non Hodgkinien	51	0,11%	52	0,12%	49	0,11%	42	0,09%	43	0,10%	34	0,08%	0,06
Néoplasie bronchique	39	0,09%	37	0,08%	27	0,06%	20	0,04%	21	0,05%	8	0,02%	0,93
Hypertension artérielle pulmonaire	68	0,15%	78	0,17%	59	0,13%	70	0,16%	71	0,16%	89	0,20%	<0.01
Apnée du sommeil	203	0,45%	210	0,47%	161	0,36%	147	0,33%	166	0,37%	126	0,28%	<0.01
Broncho-pneumopathie chronique obstructive	40	0,09%	47	0,10%	52	0,12%	49	0,11%	37	0,08%	60	0,13%	<0.01
Emphysème	101	0,23%	102	0,23%	80	0,18%	64	0,14%	55	0,12%	52	0,12%	0,73
Asthme	6	0,01%	8	0,02%	4	0,01%	2	0,00%	6	0,01%	3	0,01%	0,33
Sarcoidose thoracique	9	0,02%	7	0,02%	10	0,02%	6	0,01%	5	0,01%	3	0,01%	0,57
Fibrose pulmonaire	0	0,00%	1	0,00%	3	0,01%	1	0,00%	1	0,00%	0	0,00%	0,97
Pneumopathie médicamenteuse	0	0,00%	1	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0,51
Eosinophilie pulmonaire	1	0,00%	1	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0,78
Pneumopathie d'hypersensibilité	37	0,08%	43	0,10%	47	0,10%	38	0,08%	30	0,07%	33	0,07%	0,03
Embolie pulmonaire	60	0,13%	38	0,08%	45	0,10%	24	0,05%	38	0,08%	30	0,07%	0,92
Insuffisance respiratoire aiguë													

Les prévalences sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage par rapport à la prévalence des hospitalisations des patients infectés par le VIH
* les test de tendances de Cochran Armitage ont été réalisés sur les prévalences de 2007 à 2013 ; seuls les p<0.05 ont été considérés comme statistiquement significatifs.

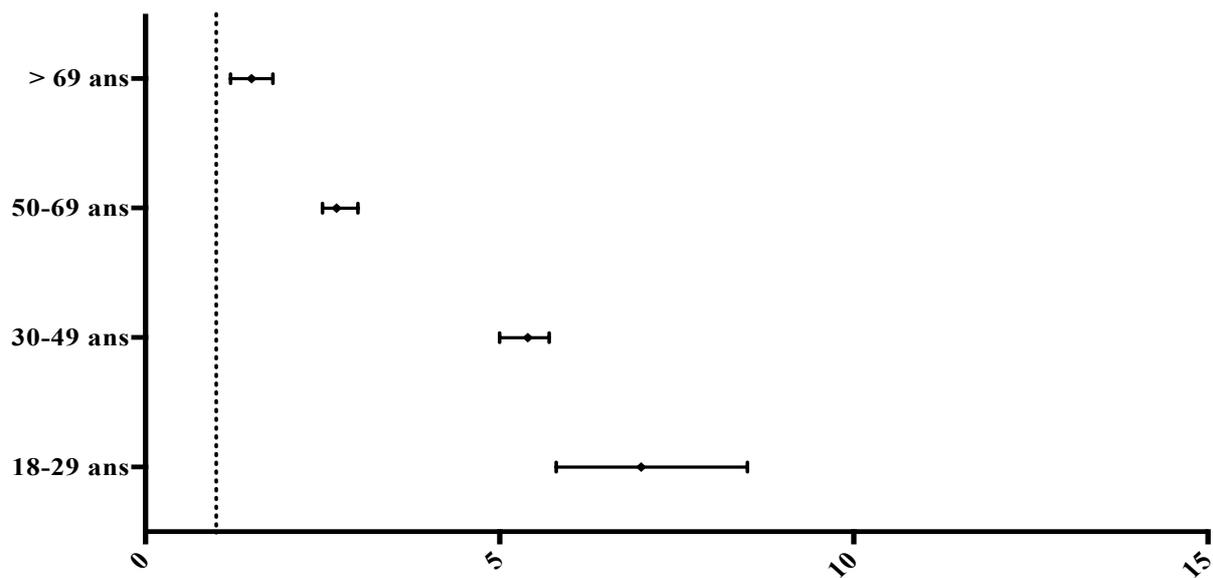
Annexe 2. Prévalence annuelle sur les 4 années de suivi des pathologies respiratoires chez les 17 346 patients infectés par le VIH, avec une prise en charge récente, et hospitalisés en 2009

Année de suivi	2010		2011		2012		2013		Test de tendance*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Patients VIH réhospitalisés	450	2,59%	311	1,79%	285	1,64%	249	1,44%	
avec une pathologie respiratoire	358	2,06%	194	1,12%	248	1,43%	174	1,00%	0,49
pathologie respiratoire infectieuse	405	2,33%	338	1,95%	315	1,82%	320	1,84%	<0,01
pathologie respiratoire non infectieuse	45	0,26%	24	0,14%	26	0,15%	20	0,12%	0,01
Pneumocystose	30	0,17%	25	0,14%	27	0,16%	20	0,12%	0,06
Tuberculose	257	1,48%	180	1,04%	176	1,01%	126	0,73%	<0,01
Pneumonie aigüe communautaire	4	0,02%	2	0,01%	2	0,01%	0	0,00%	0,55
Pneumonie à CMV	4	0,02%	1	0,01%	3	0,02%	4	0,02%	0,34
Légionellose	9	0,05%	4	0,02%	5	0,03%	3	0,02%	0,3
Aspergillose pulmonaire	3	0,02%	2	0,01%	2	0,01%	1	0,01%	0,57
Pyothorax	6	0,03%	2	0,01%	7	0,04%	2	0,01%	0,32
Abcès pulmonaire	5	0,03%	2	0,01%	5	0,03%	4	0,02%	0,87
Pneumopathie lymphoïde liée au VIH	32	0,18%	32	0,18%	27	0,16%	26	0,15%	0,02
Syndrome de détresse respiratoire aigüe	12	0,07%	9	0,05%	6	0,03%	10	0,06%	0,43
Pneumothorax	36	0,21%	26	0,15%	39	0,22%	30	0,17%	<0,01
Insuffisance respiratoire chronique	32	0,18%	26	0,15%	17	0,10%	15	0,09%	0,25
Lymphome malin non Hodgkinien	26	0,15%	18	0,10%	20	0,12%	20	0,12%	0,11
Néoplasie bronchique	19	0,11%	14	0,08%	8	0,05%	16	0,09%	0,02
Hypertension artérielle pulmonaire	42	0,24%	44	0,25%	35	0,20%	52	0,30%	<0,01
Apnée du sommeil	112	0,65%	90	0,52%	86	0,50%	79	0,46%	<0,01
Broncho-pneumopathie chronique obstructive	35	0,20%	32	0,18%	33	0,19%	40	0,23%	<0,01
Emphysème	43	0,25%	42	0,24%	33	0,19%	25	0,14%	0,16
Asthme	6	0,03%	2	0,01%	3	0,02%	2	0,01%	0,71
Sarcoidose thoracique	7	0,04%	4	0,02%	10	0,06%	9	0,05%	0,03
Fibrose pulmonaire	1	0,01%	1	0,01%	2	0,01%	0	0,00%	0,27
Pneumopathie médicamenteuse	0	0,00%	0	0,00%	1	0,01%	0	0,00%	0,65
Eosinophilie pulmonaire	1	0,01%	0	0,00%	1	0,01%	0	0,00%	0,53
Pneumopathie d'hypersensibilité	28	0,16%	28	0,16%	16	0,09%	18	0,10%	0,03
Embolie pulmonaire	32	0,18%	32	0,18%	27	0,16%	26	0,15%	0,02
Insuffisance respiratoire aigüe									

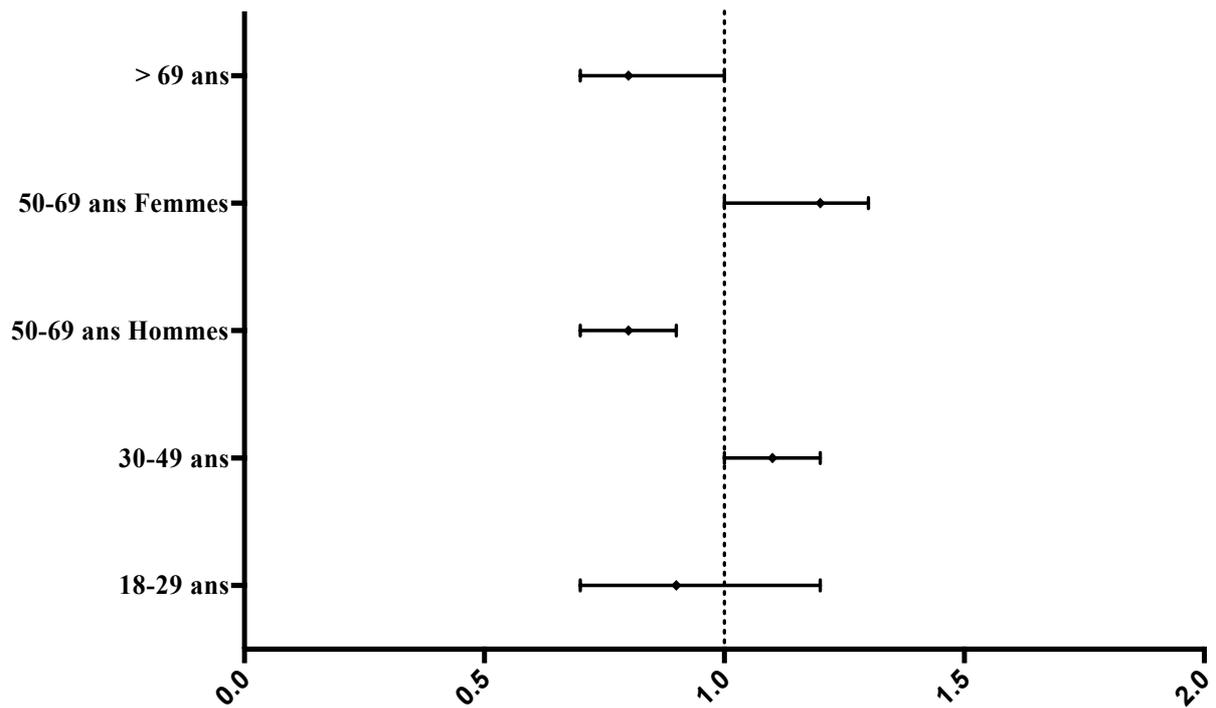
Les prévalences sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage par rapport à la prévalence des hospitalisations des patients infectés par le VIH
* les test de tendances de Cochran Armitage ont été réalisés sur les prévalences de 2007 à 2013 ; seuls les p<0.05 ont été considérés comme statistiquement significatifs.



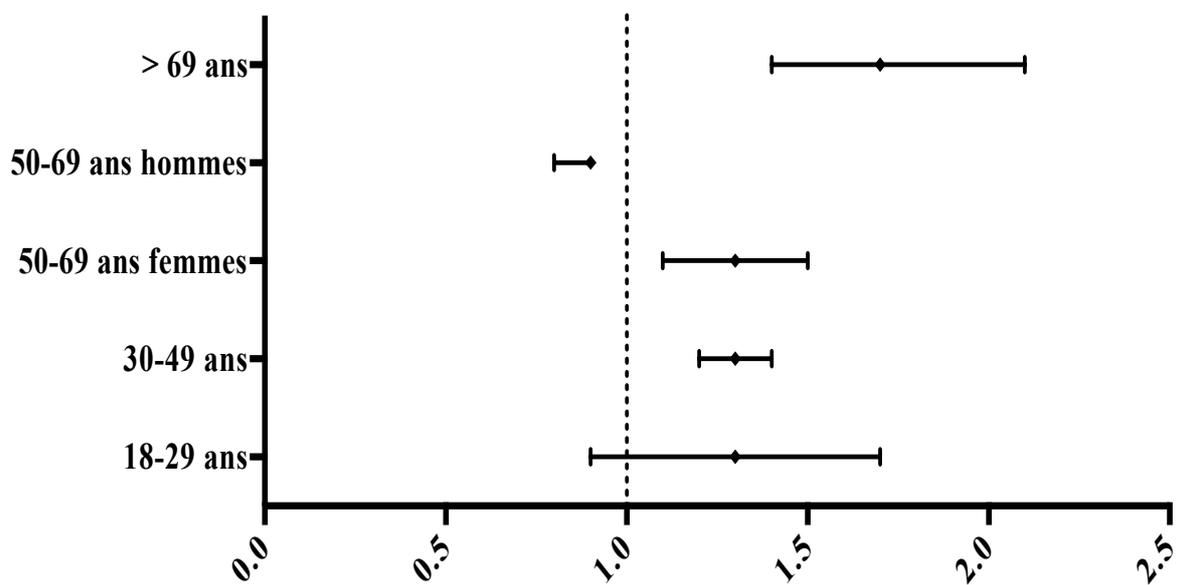
Annexe 3. OR en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins



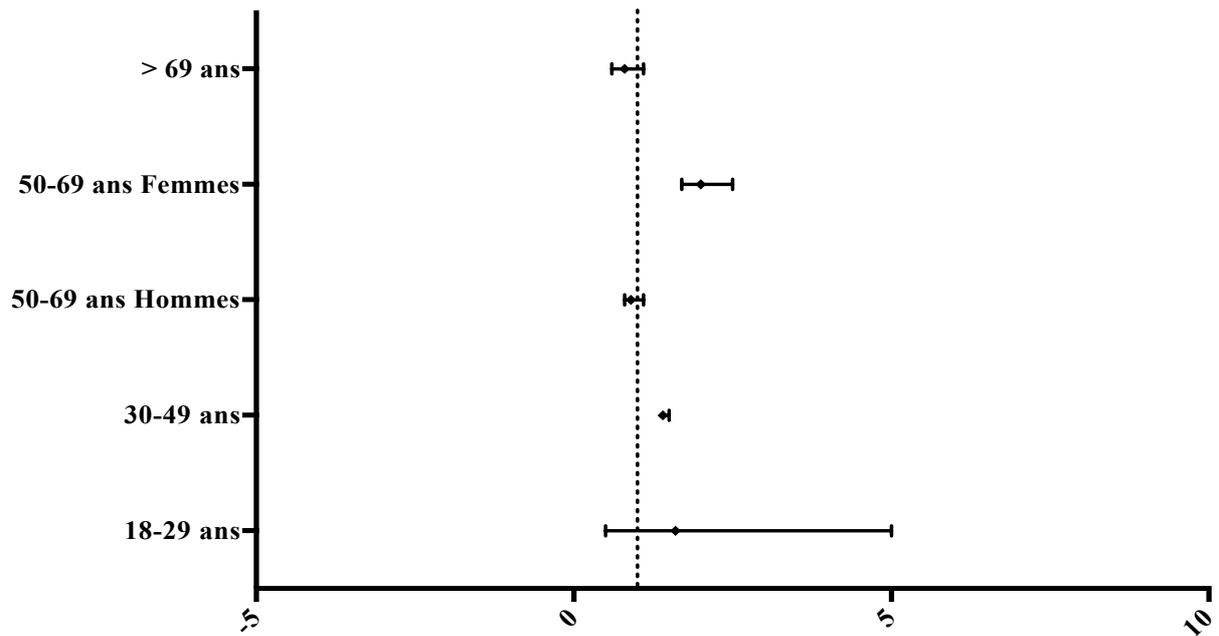
Annexe 4. OR en fonction de l'âge des pathologies respiratoires infectieuses chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



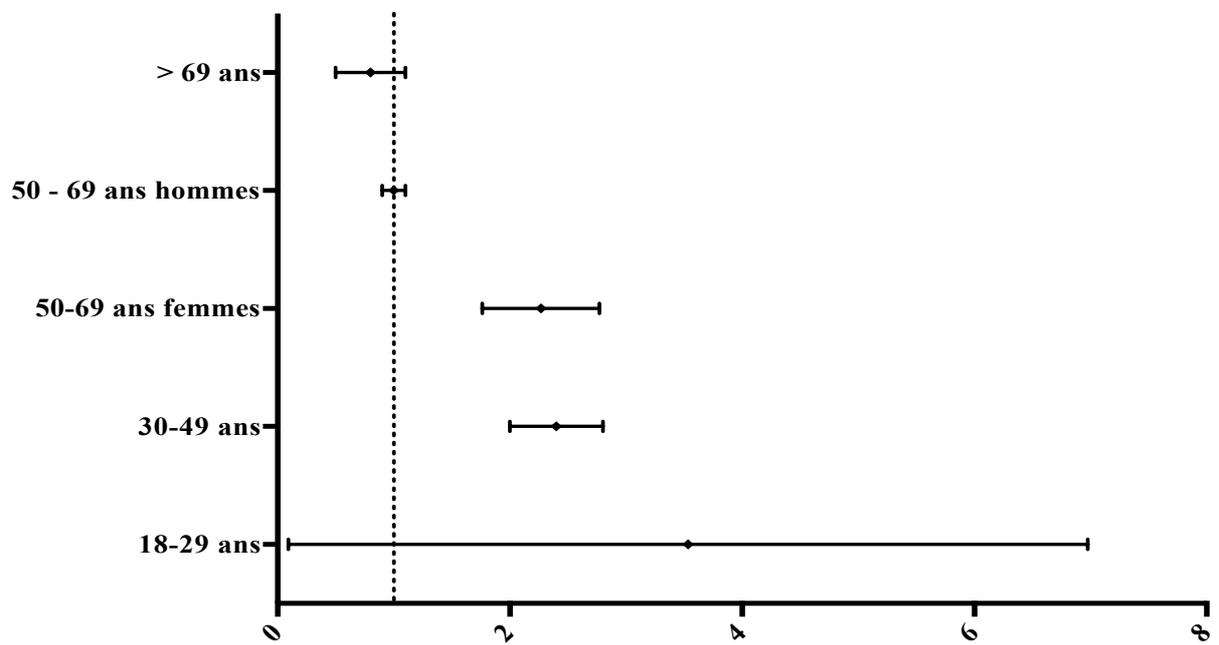
Annexe 5. OR en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



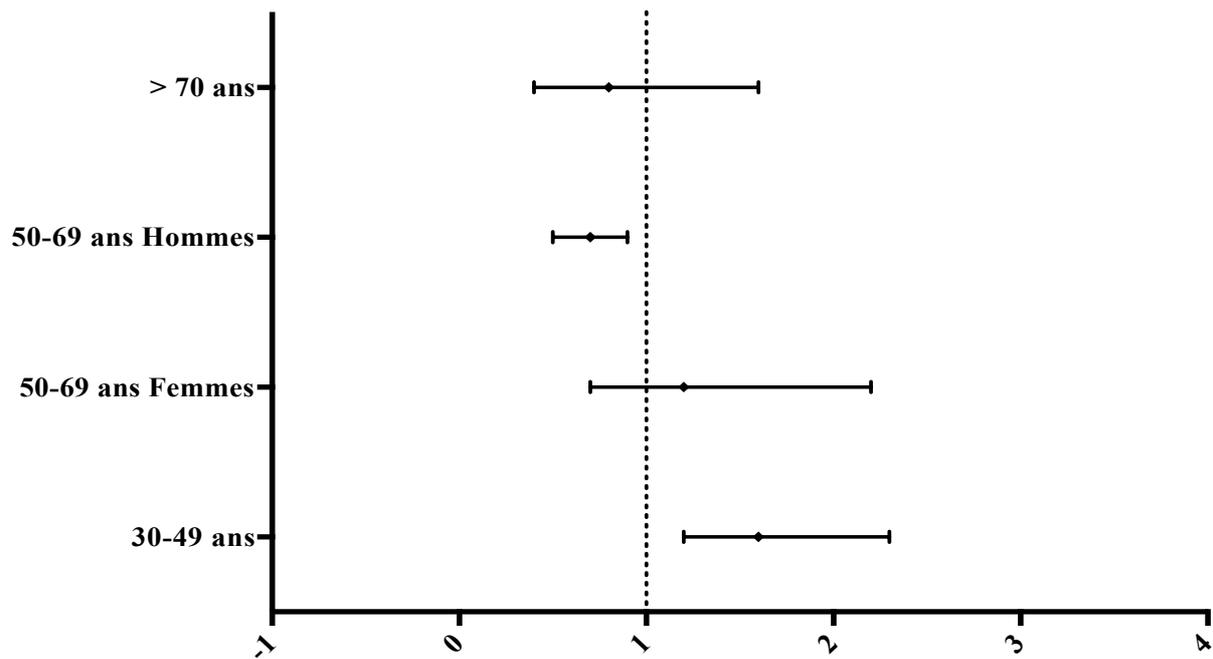
Annexe 6. OR en fonction de l'âge et du sexe des pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins.



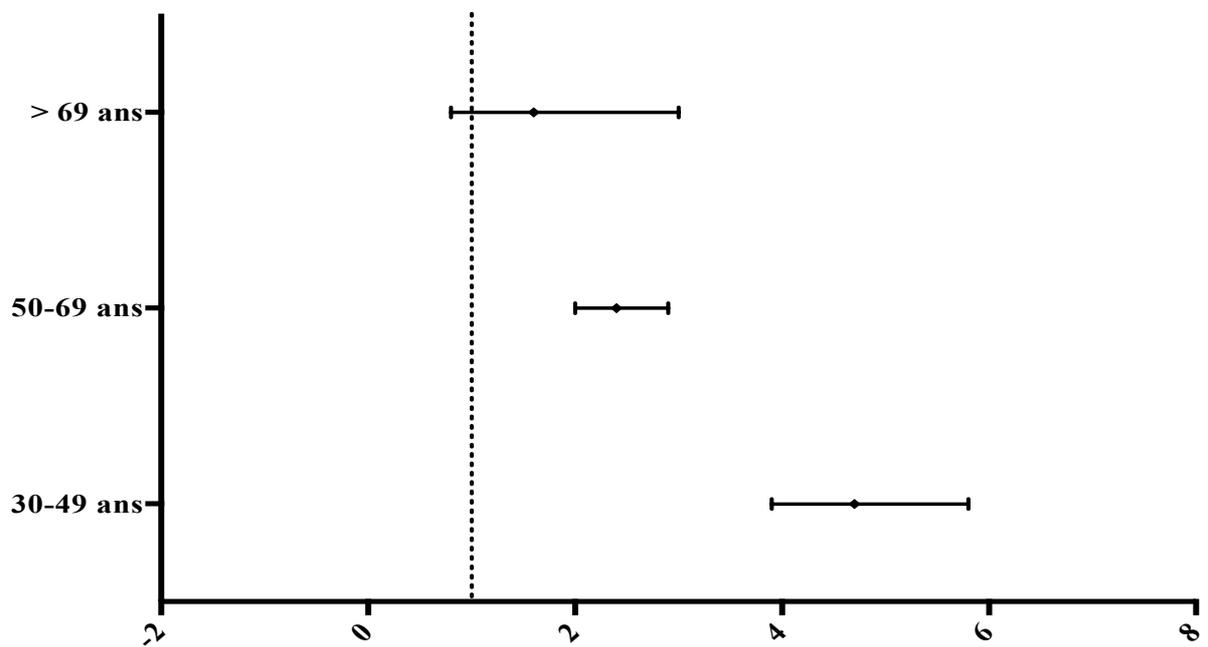
Annexe 7. OR en fonction de l'âge et du sexe de la BPCO chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



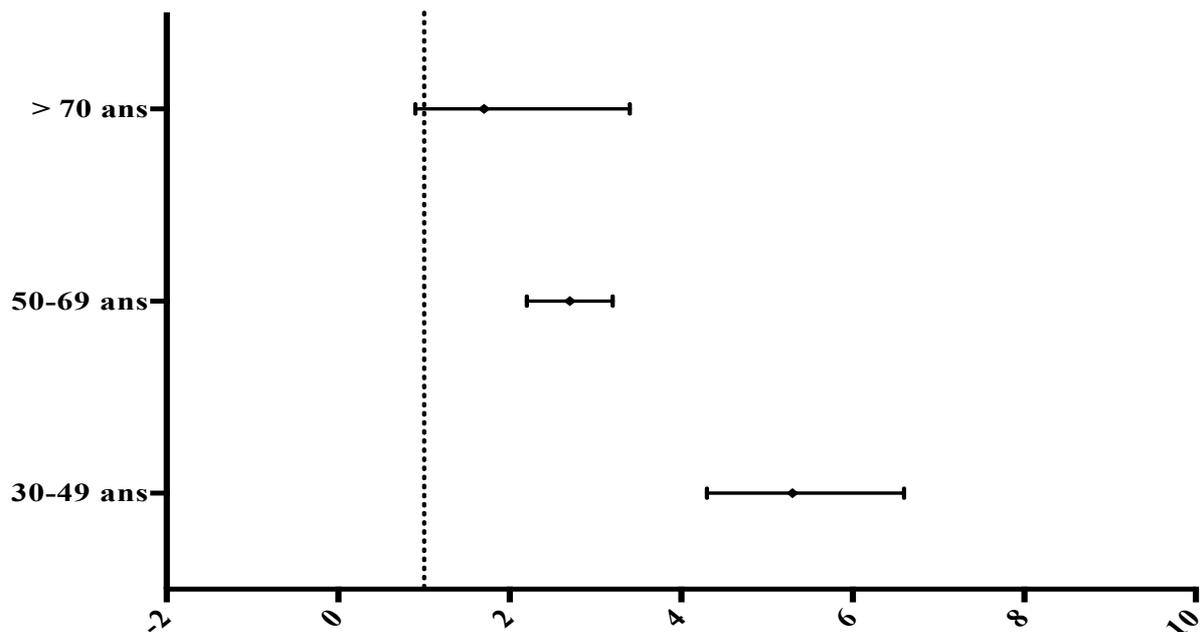
Annexe 8. OR en fonction de l'âge et du sexe de la BPCO chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins.



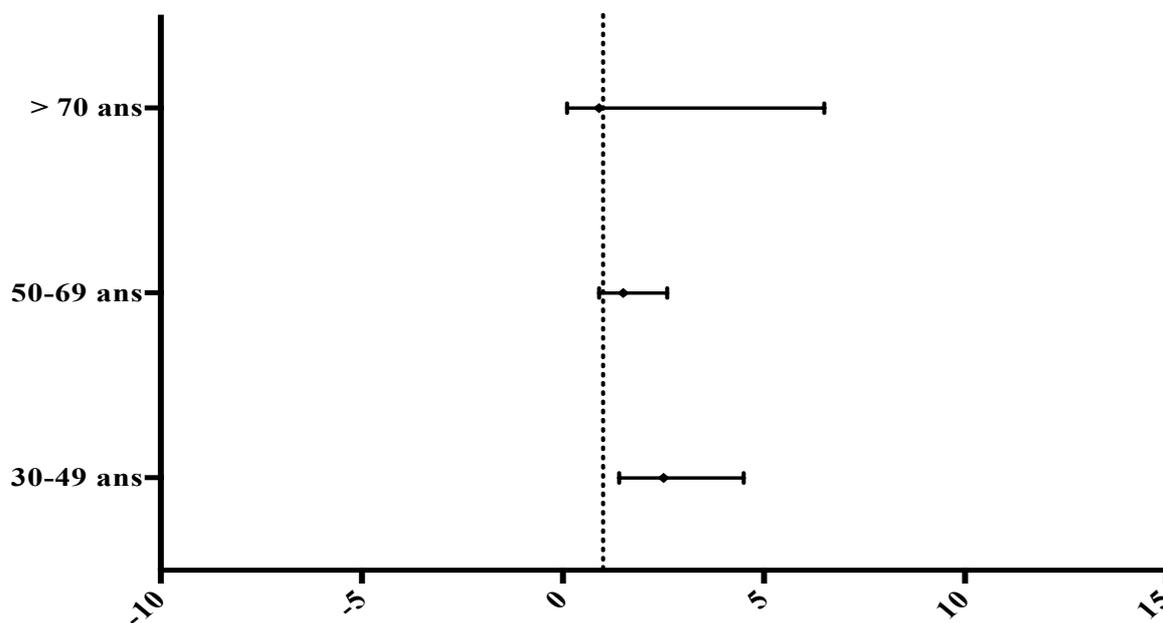
Annexe 9. OR en fonction de l'âge et du sexe de la BPCO chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins.



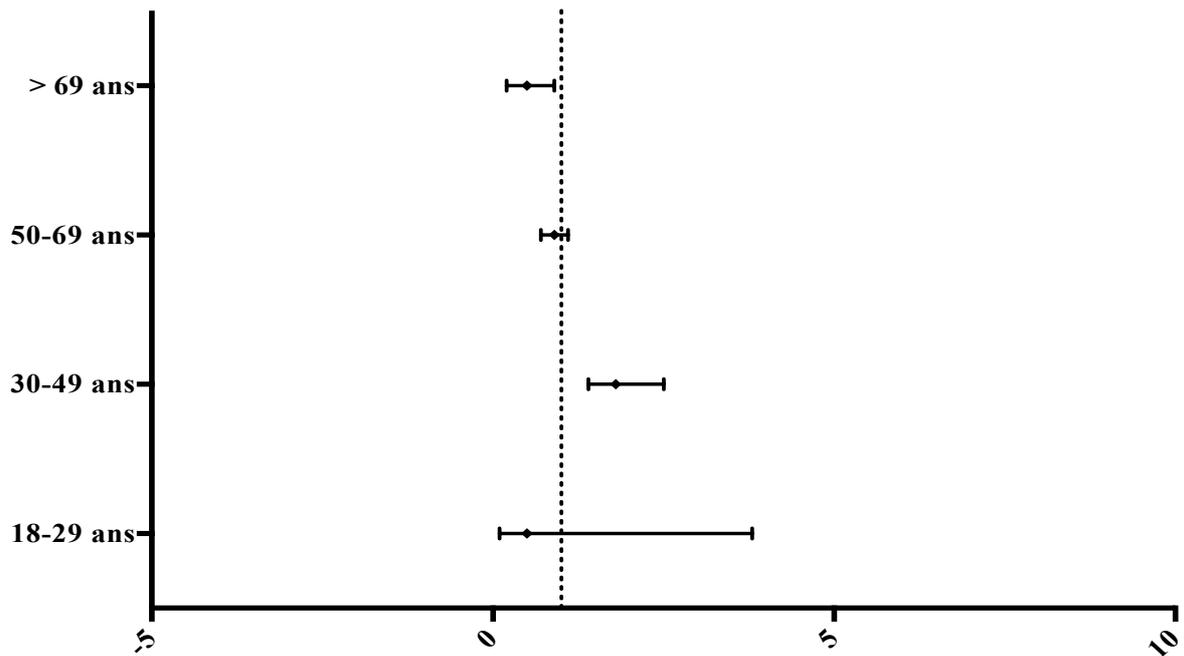
Annexe 10. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'emphysème pulmonaire chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



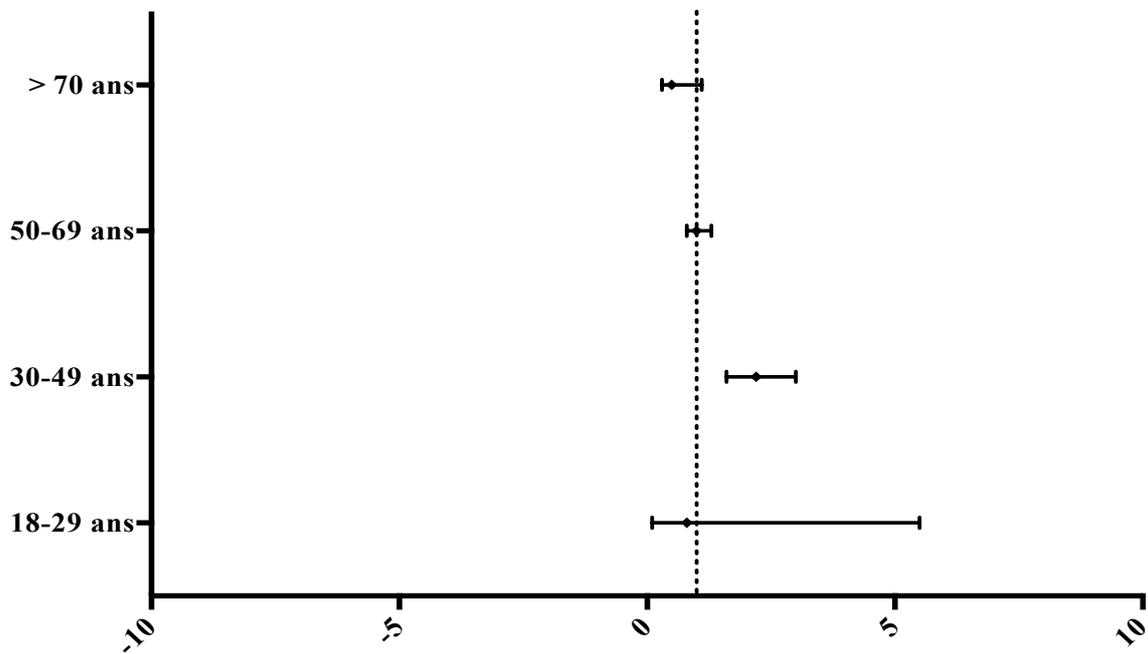
Annexe 11. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'emphysème pulmonaire chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins.



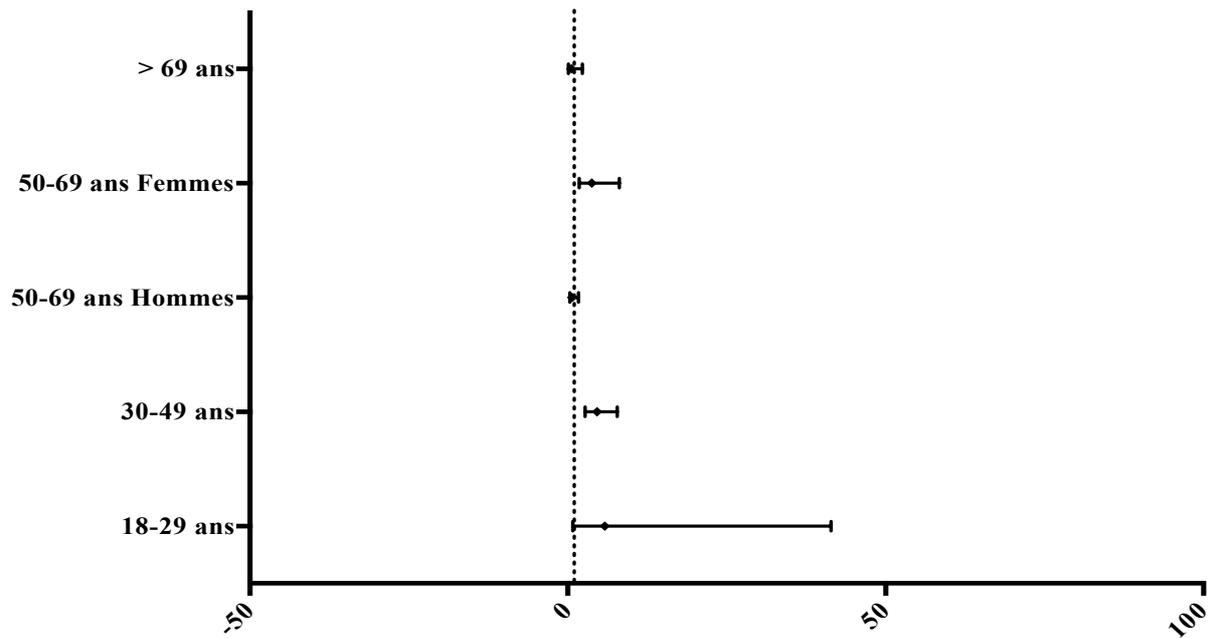
Annexe 12. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'emphysème pulmonaire chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins.



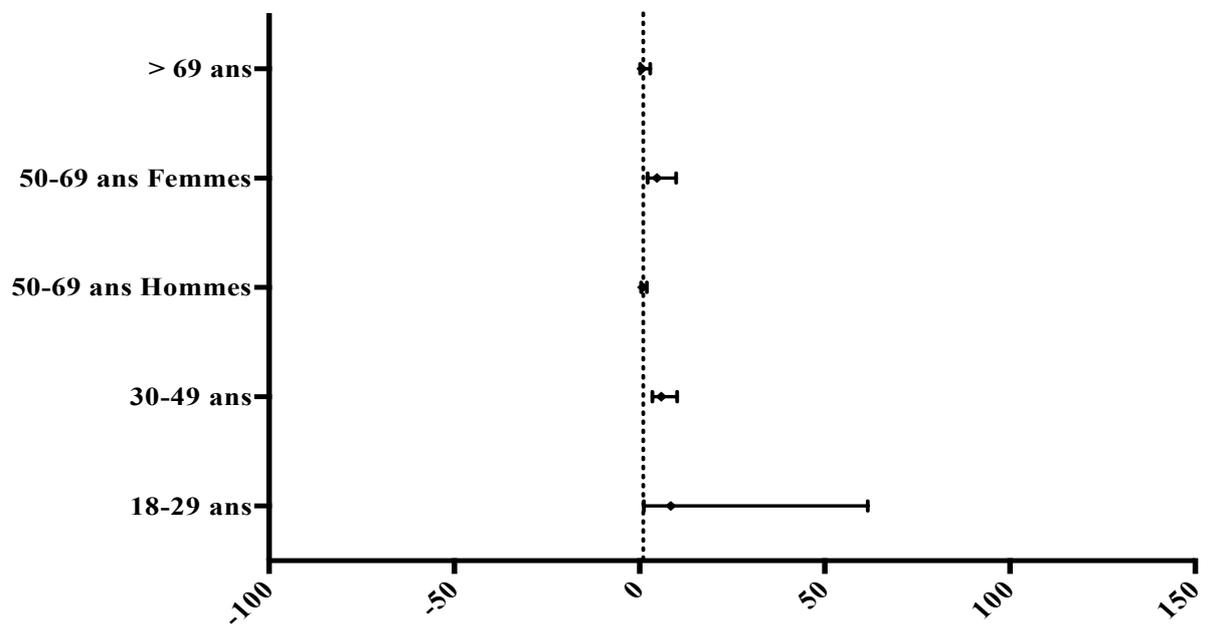
Annexe 13. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'insuffisance respiratoire chronique chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



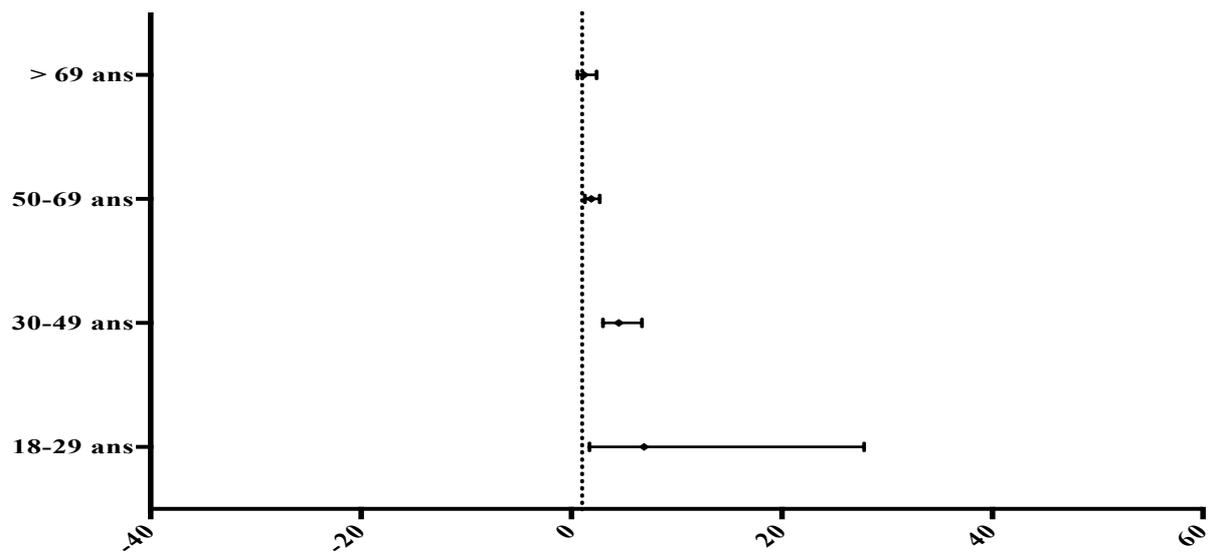
Annexe 14. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'insuffisance respiratoire chronique chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins



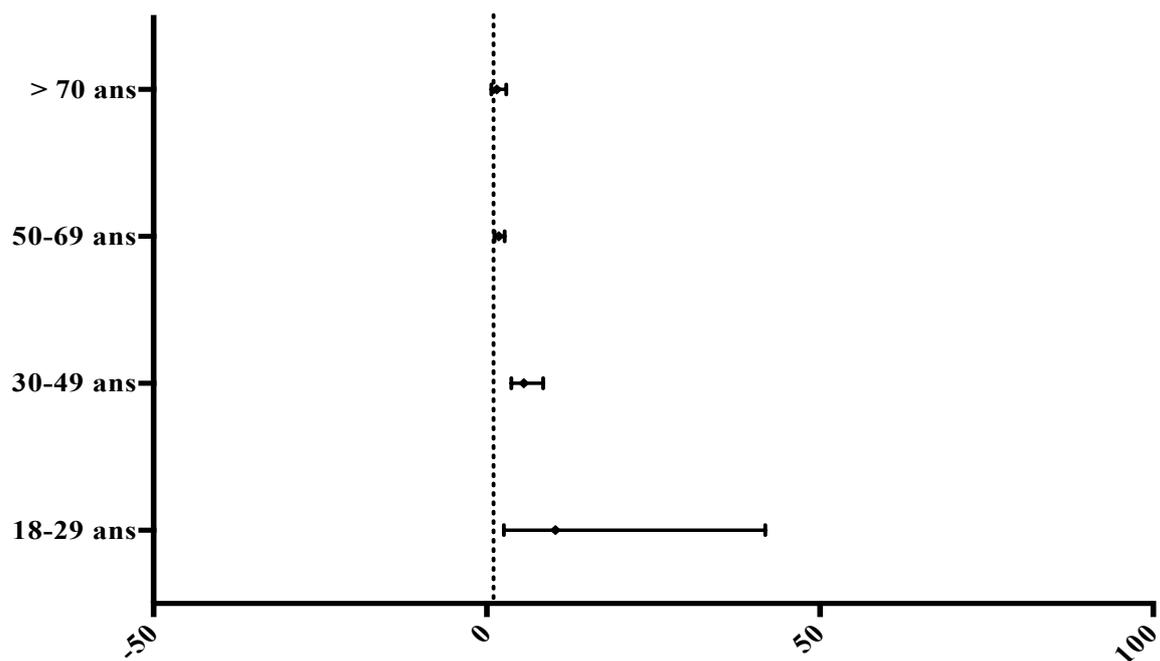
Annexe 15. OR en fonction de l'âge et du sexe de la fibrose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



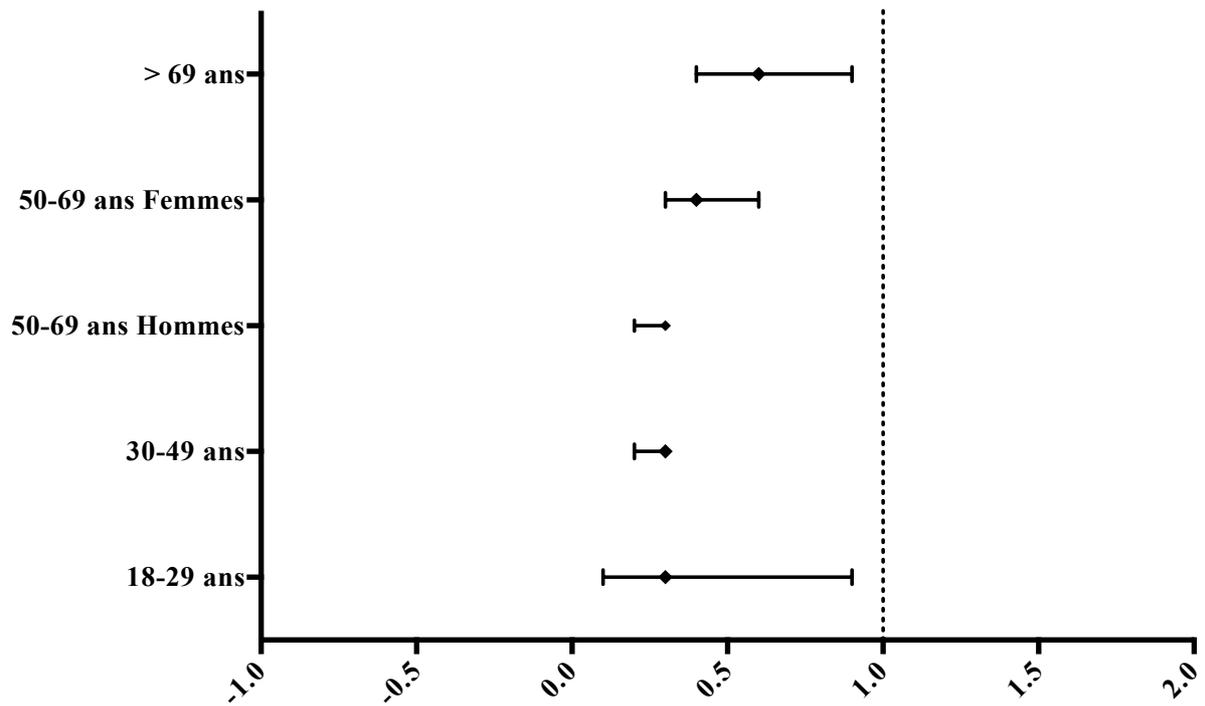
Annexe 16. OR en fonction de l'âge et du sexe de la fibrose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins.



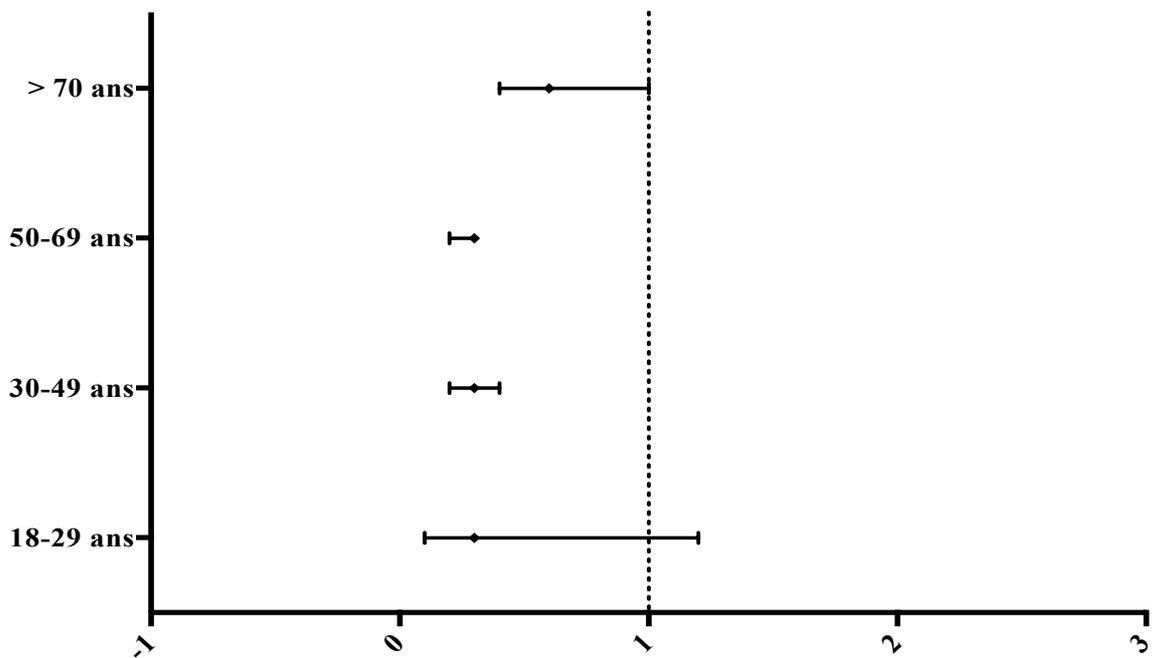
Annexe 17. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'HTAP chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



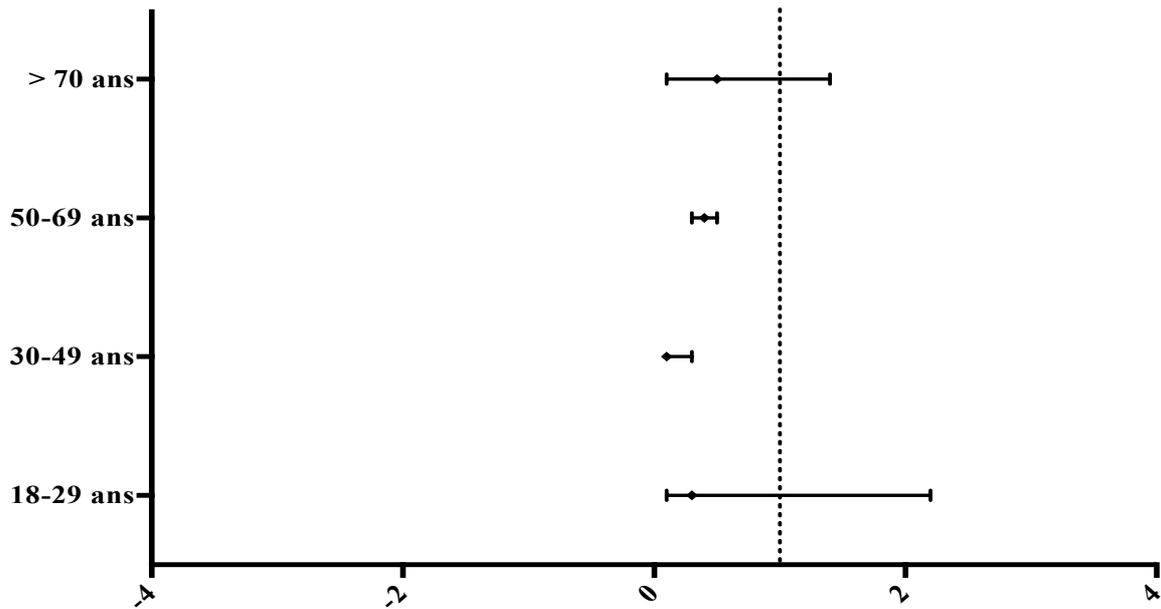
Annexe 18. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'HTAP chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins.



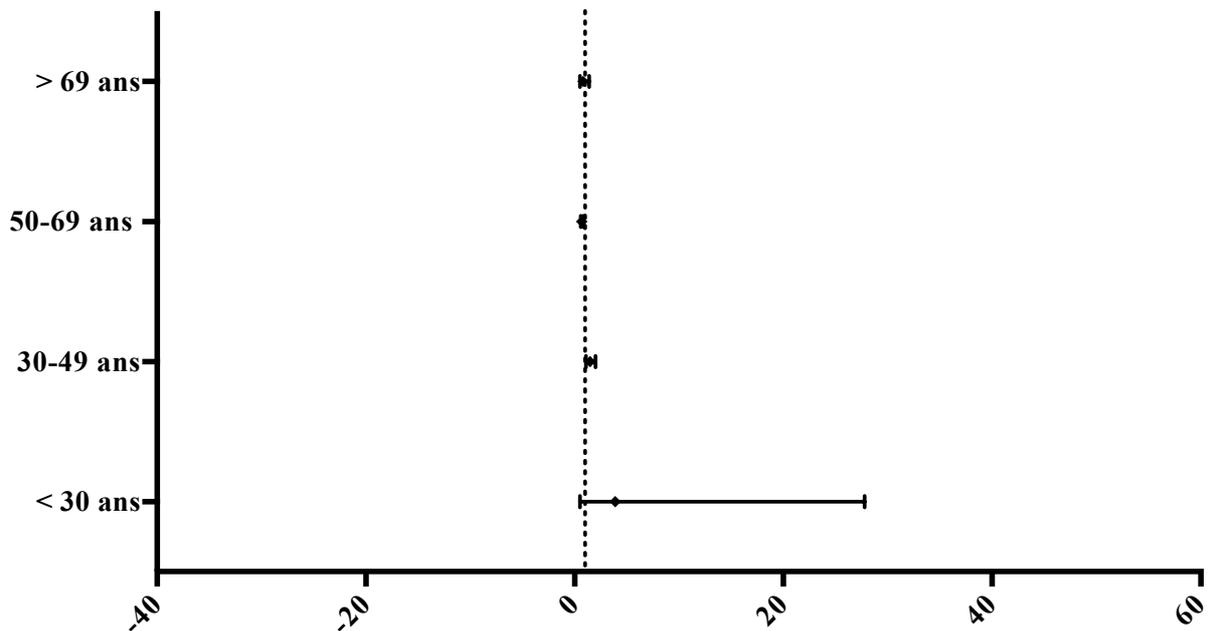
Annexe 19. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'apnée du sommeil chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



Annexe 20. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'apnée du sommeil chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins.



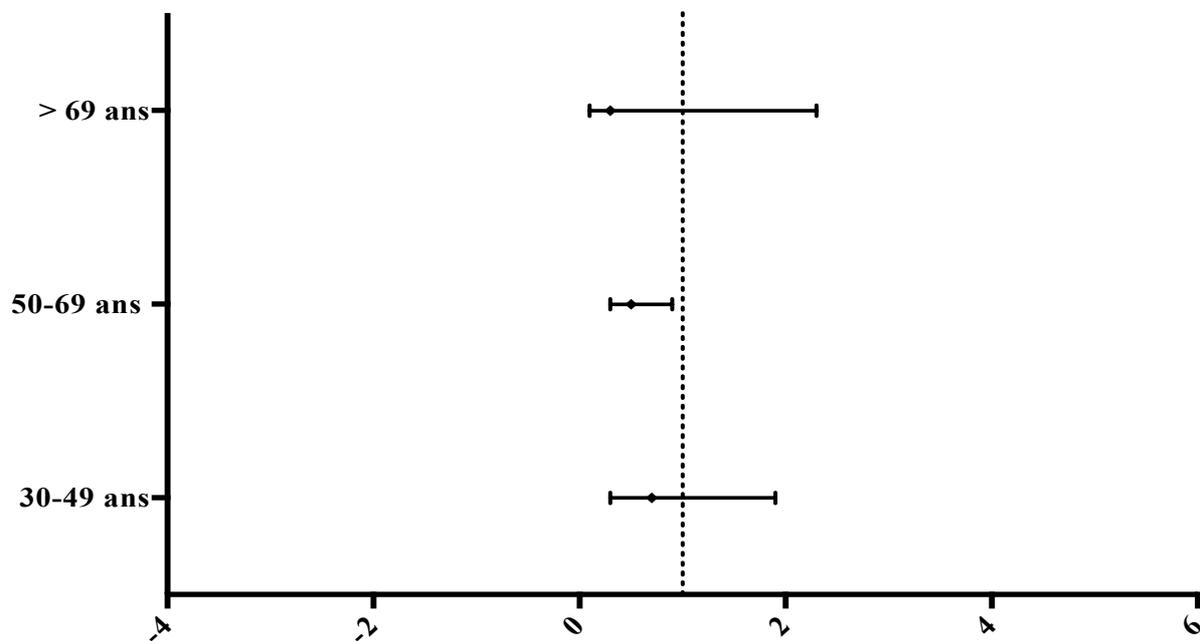
Annexe 21. OR en fonction de l'âge et du sexe de l'apnée du sommeil chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins.



Annexe 22. OR en fonction de l'âge et du sexe des néoplasies bronchiques chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins.



Annexe 23. OR en fonction de l'âge et du sexe des néoplasies bronchiques chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA par rapport aux témoins.



Annexe 24. OR en fonction de l'âge et du sexe des néoplasies bronchiques chez les patients infectés par le VIH au stade non SIDA par rapport aux témoins.

TITRE DE LA THESE : Epidémiologie des comorbidités respiratoires chez les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine : étude sur la base nationale des données du PMSI de 2007 à 2014

AUTEUR : THOMAS MAITRE

RESUME :

Introduction : Depuis la mise en place des thérapies antirétrovirales, de nouvelles pathologies respiratoires non infectieuses émergent chez les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). L'objectif de notre travail était de déterminer leur prévalence et d'évaluer le risque que représente l'infection par le VIH dans la survenue de ces pathologies.

Méthodes : À partir de la base de données nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI), nous avons calculé la prévalence d'un panel de pathologies respiratoires chez les patients infectés par le VIH hospitalisés de 2007 à 2013. Le risque de développer une pathologie respiratoire non infectieuse chez les patients infectés par le VIH a été évalué sur un modèle d'étude exposé vs. non exposé.

Résultats : 133 850 patients infectés par le VIH ont été hospitalisés de 2007 à 2013. La prévalence annuelle des pathologies respiratoires infectieuses diminuait. En revanche, celles de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), de l'insuffisance respiratoire chronique, des néoplasies bronchiques, de l'embolie pulmonaire, de l'emphysème, de l'apnée du sommeil, et de la fibrose pulmonaire augmentaient significativement. L'infection par le VIH apparaissait comme un facteur de risque de développer un emphysème, une BPCO, une fibrose pulmonaire, une néoplasie bronchique, une hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance respiratoire chronique. Ce risque variait selon l'âge et le sexe des patients.

Conclusions : Ces résultats confirment l'émergence des pathologies respiratoires non infectieuses chez les patients infectés par le VIH traités par antirétroviraux. Ils invitent à proposer un dépistage systématique des pathologies respiratoires de ces patients infectés par le VIH.

Mots clés : Poumons, VIH, BPCO, Emphysème, Fibrose, HTAP, Antirétroviraux, Dépistage