



Dernières avancées dans le traitement de l'infection à VIH

VIH : évolution épidémiologique et nouveaux modèles de prise en charge

Étude de l'assurabilité à long terme de l'infection à VIH dans les pays développés

Après l'identification du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) dans les années 1980, les chercheurs ont décrit une infection caractérisée par une virémie élevée, une réplication continue et une propagation rapide du virus dans l'organisme.

Les cellules immunitaires étaient détruites en quelques semaines après la primo-infection.¹ Les chercheurs ont également mis en lumière un virus en constante mutation, et ce dès le début de l'infection.

L'infection à VIH était fondamentalement une maladie contre laquelle le système immunitaire de l'hôte était incapable de se défendre et qui, face à la rareté des solutions thérapeutiques alors disponibles, pesait lourdement sur la mortalité des personnes infectées.

Le secteur de l'assurance-vie à long terme était ainsi confronté à un risque médical non assurable, essentiellement géré par la réalisation d'un test de

dépistage à la souscription d'un contrat – pratique qui perdure encore aujourd'hui.

Le modèle de prise en charge des personnes infectées par le VIH a été adapté aux dernières avancées thérapeutiques ainsi qu'aux nouvelles données disponibles sur la nature de l'infection. Résultat : une évolution très nette de l'épidémiologie du VIH et de la mortalité associée. L'heure est donc peut-être venue pour les assureurs de revoir leurs pratiques en matière de couverture à long terme des personnes séropositives au VIH.

Modèles thérapeutiques

Avec la commercialisation de la première monothérapie antirétrovirale en 1987 (AZT), suivie de la bithérapie en 1991 et de la trithérapie (également appelée HAART pour Highly Active Antiretroviral Therapy) en 1996, l'approche thérapeutique du VIH reposait initialement sur une intervention précoce – selon le principe du « frapper fort et frapper vite » – qui consistait à amorcer le traitement à

¹ Brenchley JM et al. Pages 749-759
Miller S. Diapositives 2-8; 12-14

partir d'un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 500 cellules/ μ l.²

Soins palliatifs versus prise en charge individualisée

Toxicité des médicaments, résistance aux antirétroviraux, complexité des schémas posologiques et coût des traitements sont autant de facteurs ayant conduit à l'abandon du modèle d'intervention précoce, au profit d'un « modèle de soins palliatifs » fondé sur une intervention plus tardive. Selon ce modèle, les patients n'étaient traités qu'à partir d'un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules/ μ l, dans un premier temps, puis à 350 cellules/ μ l. Ces modèles palliatifs, qui privilégient l'approche programmatique à une prise en charge plus individualisée, ont permis d'allonger l'espérance de vie de 8 à 10 ans en moyenne. Les inconvénients suivants ont néanmoins été observés :

- restauration immunitaire insuffisante, à l'origine de nouvelles maladies inattendues ;
- échec thérapeutique et apparition de souches du VIH résistantes aux antirétroviraux.³

Le développement de nouveaux schémas thérapeutiques améliorant la sécurité à court/long terme, l'efficacité antivirale et la tolérance, tout en limitant les interactions médicamenteuses, a remis le modèle d'intervention précoce sur le devant de la scène afin de parer les limites du modèle palliatif.

Il est aujourd'hui avéré qu'une intervention précoce limite/bloque la mutation du virus, prévient la diminution du nombre de cellules immunitaires et freine la transmission.⁴

L'espérance de vie a ainsi été nettement augmentée, plaçant l'infection à VIH au rang des maladies chroniques assurables.

L'heure est peut-être venue pour les assureurs de revoir leurs pratiques en matière de couverture à long terme des personnes séropositives au VIH.

Priorité à la suppression virologique précoce

Des données recueillies sur plus de 20 ans ont identifié les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) comme étant la clé du contrôle de l'infection à VIH. Selon certaines études, le report du traitement antirétroviral à un stade ultérieur de l'infection limiterait la capacité des LTc à sécréter des chimiokines/cytokines antivirales ainsi qu'à générer des granules cytotoxiques en réponse à la stimulation antigénique répétée du VIH.⁵

Il a également été démontré que l'absence de traitement favorisait l'accumulation précoce de mutations virales dans les déterminants antigéniques des lymphocytes T (partie de l'antigène reconnue par le système immunitaire) ; le virus échappe ainsi à la reconnaissance des LTc circulants et la stimulation antigénique s'intensifie, altérant finalement le fonctionnement des lymphocytes T.⁶

La préservation des LTc spécifiques dirigés contre le VIH est donc essentielle à la lutte durable contre l'infection ainsi qu'à la baisse des taux de mortalité chez les personnes infectées (voir Tableau 1). Le modèle d'intervention précoce serait à ce titre le plus efficace.⁷

² Bartlett JG.

³ Miller S. Diapositives 2-8; 12-14
Bartlett JG.

⁴ Miller S. Diapositives 2-8; 12-14

⁵ Rowland-Jones S et al. Page 0721
Altfeld M et al. Page 177

⁶ Rowland-Jones S et al. Page 0721
Altfeld M et al. Page 177

⁷ Miller S. Diapositives 2-8; 12-14
Rowland-Jones S et al. Page 0721
Altfeld M et al. Page 177

Tableau 1 - Taux de mortalité chez des hommes VIH+ de 35 ans sous traitement antirétroviral (ARV)⁸

Lymphocytes T CD4 (cellules/ μ l)	Niveau de suppression virale	Âge atteint (années)	Estimation de la surmortalité (%) ¥
< 200	Suppression totale	71	+450
200-350	Suppression totale	77-80	+150
200-350	Suppression partielle	54	+1 000

¥ selon les modèles tarifaires en vigueur aux États-Unis

Les résultats simulés par ordinateur d'une étude européenne évaluant l'assurabilité à long terme des personnes infectées par le VIH ont révélé des taux de mortalité comparables (voir Tableau 1) pour un homme britannique de 30 ans récemment diagnostiqué, présentant un profil de risque favorable (absence de co-infection par le virus de l'hépatite C et nombre de CD4 élevé en début de traitement ARV). Cette étude a prédit l'âge du décès à 75 ans, avec un intervalle de confiance à 95 % de 68-77 ans.⁹

Évolution épidémiologique

Entre 2004 et 2007, le nombre d'adultes de plus de 50 ans vivant avec le VIH a augmenté de 14 % par an. Certaines données soulignent également l'augmentation et le vieillissement de la population porteuse du VIH dans les pays développés. En effet, 50 % des personnes vivant avec le VIH aux États-Unis auront plus de 50 ans en 2015.

Le vieillissement des porteurs du VIH dans les pays développés (ayant à ce titre accès à des traitements ARV efficaces) repose sur deux phénomènes :

1. suppression virologique efficace dans le cadre des traitements ARV actuels et amélioration immunologique fonctionnelle qui en découle ;
2. infection de personnes de plus de 50 ans.¹⁰

⁸ Miller S. Diapositives 2-8; 12-14

⁹ Kaulich-Bartz J et al. Page 1647

¹⁰ Justice AC. Pages 69-76

Évolution du spectre de maladies

Ce nouveau modèle de prise en charge et l'évolution épidémiologique du VIH ont transformé le spectre de maladies opportunistes. Ces maladies liées au SIDA sont de plus en plus rares et leur issue n'est plus nécessairement fatale. Parallèlement, le spectre de maladies non liées au VIH, qui finiront par devenir la première cause de décès, ne cesse de s'élargir – surtout chez les populations de plus de 50 ans¹¹ (voir Tableau 2).

Tableau 2 - Part de décès dus à des événements non liés au VIH chez les personnes VIH+¹²

Âge	Lymphocytes T CD4 (cellules/ μ l)	Charge virale (copies/ml)	Part de décès dus à des événements non liés au VIH
35 ans	200	1 000 000	6 %
	800	10 000	45 %
50 ans	200	1 000 000	20 %
	800	10 000	80 %

Un nombre croissant d'études portant sur les maladies associées au VIH et sur les principaux facteurs de risque des personnes séropositives, révèle un risque accru de troubles non liés à ce virus, à savoir cancers non liés au VIH (anus, tête et cou, foie, poumon et testicule), maladies pulmonaires, hémorragie intracrânienne, maladies cardiovasculaires et ostéoporose.¹³ Par ailleurs, les cancers ainsi que les maladies d'origine cardiovasculaire et hépatique non liés au VIH constituent la principale cause de mortalité non liée au VIH chez les personnes infectées (voir Tableau 3).

¹¹ Justice AC. Pages 69-76

¹² Braithwaite RS et al. Pages 892, 894, 896

¹³ Justice AC. Pages 69-76

Tableau 3 - Causes de mortalité non liée au VIH chez les personnes VIH+¹⁴

Comorbidité	Part de décès dus à cette comorbidité
Maladie cardiovasculaire	22 %
Cancer	12 %
Trouble hépatique	22 %
Autre	44 %

Pourtant, l'infection à VIH (voir Tableau 4) reste étroitement liée à ces comorbidités en raison de la nature même du virus, rappelant ainsi toute l'importance d'une intervention thérapeutique précoce. Les événements non liés au VIH sont dus aux effets suivants du virus :

- inflammation persistante ;
- augmentation insuffisante du nombre de lymphocytes T CD4 ;
- hypercoagulabilité due à la réplication et à l'expression répétée du génome viral ;
- diminution du nombre de cellules régulatrices du système immunitaire ;
- fibrose ;
- translocation bactérienne.¹⁵

Tableau 4 - Maladies non liées au VIH¹⁶

Mécanisme immunitaire	Type de maladie
Baisse durable des lymphocytes CD4	Trouble hépatique
	Tumeurs malignes
Activation immunitaire prolongée	Athérosclérose accélérée
	Ischémie myocardique
	Vascularite
	Embolie pulmonaire
	Évts cérébrovasculaires

¹⁴ Braithwaite RS et al. Pages 892, 894, 896

¹⁵ Justice AC. Pages 69-76

¹⁶ Miller S. Diapositives 2-8; 12-14

Infection à VIH : une maladie chronique complexe

Au début, l'approche clinique, fondée sur le nombre de CD4, l'ARN du VIH et les maladies opportunistes du SIDA, était dictée par le nombre limité de traitements antirétroviraux efficaces. La mortalité était alors élevée. L'apparition de traitements ARV bien tolérés et l'évolution épidémiologique du VIH dans les pays développés ont entraîné une forte baisse de la mortalité. Une nouvelle approche clinique de la maladie s'impose donc, notamment face à l'augmentation du nombre de décès dus à des événements non liés au VIH.

Infection à VIH et comorbidités

Une étude a révélé qu'au moins une comorbidité était diagnostiquée chez 65 % des personnes de 50 à 59 ans, infectées par le VIH. Chez 7 % d'entre eux, le diagnostic de comorbidité a révélé une maladie grave.¹⁷

Les comorbidités puisent dans les réserves physiologiques de l'organisme, alors plus vulnérable. La nouvelle prise en charge individualisée du VIH prévoit d'évaluer ces réserves, notamment chez les personnes de plus de 55 ans. La capacité fonctionnelle peut ainsi être mesurée dans le cadre d'une activité exigeant un effort intense et prolongé.¹⁸

Certains chercheurs préconisent la mesure de biomarqueurs pronostiques de la survie autres que ceux du VIH. Ces biomarqueurs sont les suivants :

- hémoglobine (Hb) ;
- transaminases (ALAT et ASAT) ;
- numération plaquettaire ;
- créatininémie ;
- sérologie de l'hépatite B et C ;
- antécédents d'abus de drogue ou d'alcool.¹⁹

¹⁷ Justice AC. Pages 69-76

¹⁸ Justice AC. Pages 69-76

¹⁹ Justice AC. Pages 69-76
Justice AC et al. Pages 148-150



Mesure de biomarqueurs pronostiques autres que ceux du VIH

Infection à VIH : une maladie chronique assurable

Face à l'augmentation du nombre de décès de personnes séropositives au VIH, due à des événements non liés à ce virus dans les pays développés, le secteur de l'assurance-vie peut désormais cesser de considérer l'infection à VIH comme un risque non assurable. Les résultats de la nouvelle prise en charge précoce du VIH permettent de fixer des chargements pour les personnes infectées, après un examen minutieux du risque de mortalité.

L'étude européenne publiée en 2013 par Kaulich-Bartz et al. sur l'assurabilité des personnes porteuses du VIH sous traitement ARV, révèle que la mortalité liée à ce virus survient généralement au cours des premières années de traitement et prévoit une stabilisation de la surmortalité au bout de 7 ans de traitement, soit des conclusions propices à l'extrapolation. Selon cette même étude, les séropositifs au VIH présentant des profils de risque favorables pourraient être assurables jusqu'à une surmortalité de +400 %.²⁰

Les principaux critères d'évaluation du risque chez les personnes infectées par le VIH sont les suivants :

- **Âge**
 - Au moment du diagnostic
 - Au début du traitement
 - À la souscription du contrat
- **Bilan immunologique**
 - Nombre de lymphocytes T CD4
 - Au moment du diagnostic
 - Au début du traitement
 - À la souscription du contrat
- **Niveau de suppression virologique**
 - Quantification de l'ARN viral (charge virale)
 - Au moment du diagnostic
 - Au début du traitement
 - À la souscription du contrat
- **Facteurs pharmacologiques**
 - Compte rendu du médecin traitant incluant les informations suivantes
 - Traitements ARV en cours et passés
 - Observance thérapeutique
- **Comorbidités**
 - Antécédents de maladies opportunistes du SIDA
 - Comorbidités actuelles
 - Abus d'alcool ou de drogue, passés ou présents
- **Réserves physiologiques**
 - Évaluation des capacités fonctionnelles
 - Capacité à exécuter une activité nécessitant un effort intense et prolongé (un résultat minimum de 7 à 10 MET à un électrocardiogramme d'effort serait une mesure acceptable par les assureurs)
- **Biomarqueurs pronostiques autres que ceux du VIH**
 - hémoglobine
 - transaminases
 - numération plaquettaire
 - créatininémie
 - sérologie de l'hépatite B et C

Le secteur de l'assurance-vie peut désormais cesser de considérer l'infection à VIH comme un risque non assurable.

²⁰ Kaulich-Bartz J et al. Page 1647

Lorsqu'ils proposent une assurance-vie à des personnes infectées par le VIH, certains assureurs tentent de limiter les risques en adoptant les stratégies suivantes :

- polices d'assurance à terme ;
- plafonnement du montant de l'assurance.

VIH et couverture du risque de morbidité

Si la couverture du risque de mortalité des personnes infectées par le VIH sous traitement ARV fait son chemin, il convient d'être très prudent concernant le risque de morbidité. En effet, l'activation chronique et la déficience du système immunitaire induites par le VIH sont à l'origine d'une hausse manifeste de l'incidence des maladies non liées à ce virus. Les surcoûts correspondant à ce risque accru sont hors de portée et, face à la diversité des maladies non liées au SIDA, l'exclusion de certains risques serait purement arbitraire.

L'adoption du modèle d'intervention précoce pourrait bien changer la donne, même s'il a également été démontré que le risque de sarcome de Kaposi et de lymphome non-hodgkinien restait supérieur chez les personnes infectées par le VIH ayant démarré un traitement à partir d'un nombre de lymphocytes T CD4 ≥ 500 cellules/ μ l, par rapport aux personnes non infectées par le VIH.²¹

VIH et cancer non lié au SIDA

Le cancer reste une cause de morbidité importante chez les personnes atteintes d'infection chronique à VIH et traitées par ARV. Les facteurs de risque habituels du cancer tels que le tabagisme et la consommation d'alcool, dont la prévalence s'est avérée supérieure chez les personnes infectées par le VIH, expliqueraient en partie l'incidence accrue des cas de cancer chez ces personnes par rapport à la population générale. De plus en plus de données prouvent que le risque accru de cancer chez les personnes atteintes d'infection chronique à VIH serait principalement dû à l'inflammation et à l'immunodéficience induites par le VIH. Selon certaines études, un nombre peu élevé de lymphocytes T CD4 serait indépendamment associé à certains cancers.²²

²¹ Silverberg MJ et al. Page 7

²² Silverberg MJ et al. Page 7

Aujourd'hui, on ne meurt plus du VIH, mais avec le VIH.

Les cancers provoqués par des infections à virus oncogènes, tels que le papillomavirus humain ou le virus de l'hépatite C, seraient dus au déficit immunitaire lié à l'infection à VIH, et à la suppression partielle de la charge virale qui en découle. Autre mécanisme possible : l'infection à VIH entraînerait une diminution du nombre de cellules immunitaires circulantes impliquées dans les mécanismes de contrôle du cancer. Cette diminution pourrait expliquer l'incidence accrue des cancers d'origine non infectieuse, tels que le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome.²³

VIH et maladies cardiovasculaires non liées au SIDA

Dans les pays développés, l'incidence des anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles infracliniques est supérieure chez les patients infectés par le VIH sous traitement ARV, par rapport à la population générale. Selon des données de plus en plus nombreuses, la coronaropathie expliquerait également les taux élevés de morbidité/mortalité cardiovasculaire non liée au SIDA chez les personnes infectées par le VIH ; le dérèglement du système immunitaire et l'inflammation chronique induits par le VIH favoriseraient en effet l'athérogenèse, la dysfonction endothéliale et les troubles de la coagulation à l'origine de la coronaropathie.²⁴

VIH et troubles hépatiques non liés au SIDA

Depuis l'avènement des traitements ARV, l'insuffisance hépatique en phase terminale constitue une cause importante d'hospitalisation et de mortalité. La principale cause d'hépatomégalie chez les personnes infectées par le VIH est l'hépatite virale chronique due au virus de l'hépatite B et/ou C. D'autres types de troubles hépatiques ont été observés chez ces personnes, tels que les métastases hépatiques non liées au SIDA, la stéatose

²³ Silverberg MJ et al. Page 7

²⁴ Cheitlin MD.
Currier JS.

hépatique et les lésions hépatiques dues aux traitements ARV.²⁵



Infection à VIH : une maladie chronique assurable

Conclusion

Les maladies opportunistes du SIDA sont de plus en plus rares et n'aboutissent plus systématiquement à la mort du patient. La commercialisation de traitements antirétroviraux efficaces et bien tolérés, associée à de nouvelles données confirmant l'importance d'une suppression totale de la charge virale, ont remis le modèle d'intervention précoce sur le devant de la scène, entraînant par la même une forte baisse de la mortalité. Une évolution épidémiologique, caractérisée par une augmentation des personnes de plus de 50 ans séropositives au VIH, a également été observée dans les pays développés.

Aujourd'hui, on ne meurt plus du VIH, mais avec le VIH²⁶ – c'est pourquoi la couverture de ce risque doit être envisagée. Il est par conséquent primordial que les acteurs du marché de l'assurance-vie s'adaptent à cette nouvelle donne en faisant évoluer la prise en charge des personnes infectées par le VIH dans les pays développés.



Dr Nicolaas van Zyl
Chief Medical Officer
Tel. +27 11 481-6729
nicolaas.van-zyl@hannover-re.co.za

²⁵ Wilcox CM.

²⁶ Braithwaite RS et al. Pages 892, 894, 896

Références

- ALTFELD M ET AL. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *The Journal of Experimental Medicine*. 2001. 193:169-180. doi:10.1084/jem.193.2.169
- BARTLETT JG. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-infected patients. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 26, 2015.)
- BRAITHWAITE RS ET AL. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid disease. *The American Journal of Medicine* Aug 1, 2005, Volume 118(8)
- BRENCHLEY JM ET AL. CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Experimental Medicine*. 2004. 200:749-759. doi:10.1084/jem.20040874
- CHEITLIN MD. Cardiac and vascular disease in HIV-infected patients. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 24, 2015.)
- CURRIER JS. Pathogenesis and biomarkers of cardiovascular disease in HIV-infected patients. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 24, 2015.)
- JUSTICE, AC. HIV and aging: Time for a new paradigm. *Current HIV/AIDS Reports*, Vol. 7(2), April 2010, pp 69-76. DOI: 10.1007/s11904-010-0041-9
- JUSTICE AC ET AL. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of non-HIV biomarkers. *HIV Medicine* Feb 1, 2010, Volume 11(2)
- KAULICH-BARTZ J ET AL. Insurability of HIV-positive people treated with antiretroviral therapy in Europe: collaborative analysis of HIV cohort studies. *AIDS* 2013, Vol 27 No 10
- MILLER S. HIV: New Paradigms Of Care. PowerPoint presentation, Lancet Laboratories Hannover Re Seminar Johannesburg, South Africa 13 November 2014
- ROWLAND-JONES S ET AL. Resisting Immune Exhaustion in HIV-1 Infection. *PLoS Medicine* May 2008; Volume 5, Issue 5, e103. doi:10.1371/journal.pmed.0050103
- Reprinted by permission from the American Association for Cancer Research: SILVERBERG MJ et al: HIV Infection, Immunodeficiency, Viral Replication, and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Dec; 20(12):2551-9. Epub ahead of print 2011 Nov 22. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0777
- WILCOX CM. Evaluation of the HIV-infected patient with hepatobiliary complaints. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 27, 2015.)