

INFECTION VIH

VIEILLISSEMENT, INFLAMMATION ET

CO-MORBIDITÉS

Pr Brigitte Autran

Département d'Immunologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,

Centre d'Immunologie et Maladies Infectieuses
(CIMI-Paris), UMR-S UPMC/Inserm 1135, Paris



Le cercle vicieux de l'activation
Immune et de l'inflammation induite
par l'infection VIH
03

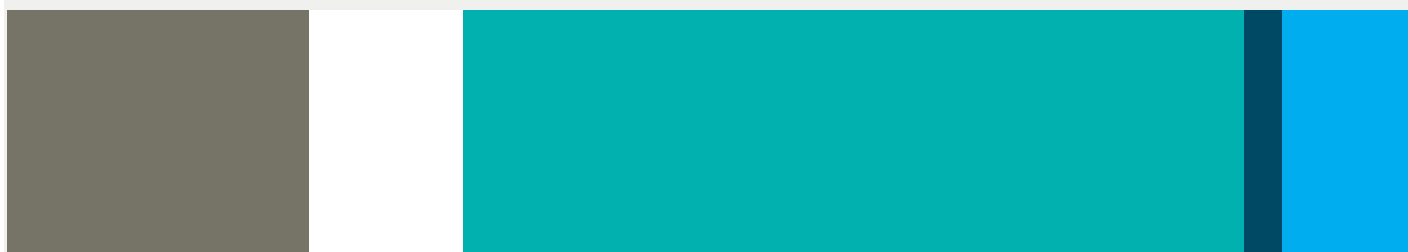
Persistance de l'inflammation et de
l'activation immune sous traitement
anti-rétroviral efficace
05

Comorbidités liées à l'infection VIH
mais non au SIDA
06

Pathogenèse des Comorbidités
de l'infection VIH
08

Conclusion
09

Encart assurances
09



Infection VIH, Vieillesse, Inflammation et Co-morbidités

Après les premières introductions des traitements antirétroviraux (ARV), il devint évident dès la fin des années 2000 que les bénéfices de ces traitements étaient très largement supérieurs à leurs effets secondaires potentiels, surtout lorsqu'ils étaient introduits de façon précoce. Ainsi les recommandations des traitements ARV requèrent-elles aujourd'hui de traiter dès que le taux de lymphocytes T CD4 passe sous le seuil de normalité de 500/mm³.

Malgré des progrès thérapeutiques majeurs, ces traitements ne peuvent éradiquer l'infection et doivent être maintenus à vie. De plus, alors même que ces ARV permettent de prévenir très efficacement la complication létale de l'infection VIH qu'est le SIDA, une autre complication de cette infection a été démasquée. Longtemps attribuée à tort à des effets secondaires des traitements, cette infection devenue chronique et source de co-morbidités provoque une inflammation systémique au long cours. Cette infection du système immunitaire, induit en effet une inflammation chronique de l'ensemble de l'organisme dont les conséquences vont engendrer un vieillissement accéléré du système immunitaire mais aussi des complications cardio-vasculaires, osseuses, neurologiques et favoriser l'émergence de cancers, indépendamment du déficit immunitaire. Ces complications de l'inflammation chronique sont d'autant plus importantes que les traitements sont introduits tardivement.

Cependant, de nouveaux espoirs naissent avec les données épidémiologiques les plus récentes suggérant que l'introduction précoce des ARV et leur poursuite sans interruption pourrait limiter à terme l'incidence et la gravité de ces co-morbidités liées à l'inflammation chronique causée par le VIH.

LE CERCLE VICIEUX DE L'ACTIVATION IMMUNE ET DE L'INFLAMMATION INDUITE PAR L'INFECTION VIH

Les mécanismes de cette inflammation chronique sont imparfaitement compris aujourd'hui mais apparaissent comme multifactoriels. Les défenses immunitaires innées déclenchent dans la semaine suivant l'invasion du VIH (Stacey et al), comme pour tout autre virus, une formidable activation des globules blancs notamment ceux ciblés par le virus, les lymphocytes T CD4+ et les macrophages, et induit la surproduction d'un grand nombre de facteurs solubles, interféron-alpha, cytokines et chimiokines dites pro-inflammatoires, créant une activation systémique et définitive.

De plus cette invasion virale conduit à l'activation des défenses immunes spécifiques du virus médiées par les lymphocytes T CD4 auxiliaires puis des lymphocytes CD8 tueurs ou cytotoxiques et des lymphocytes B producteurs d'anticorps. Ces défenses permettent de contrôler partiellement le niveau de production virale mais non d'éliminer le virus. Il s'en suit une production virale à plus ou moins bas bruit qui entretiendra cette inflammation chronique causée par l'immunité innée et l'activation chronique des défenses immunitaires spécifiques, entretenant elles-aussi par leur sécrétion de cytokines, l'état inflammatoire.

En l'absence de traitement ces phénomènes conduisent à un épuisement du système immunitaire, aggravant le déficit causé par l'infection, et induisent des altérations tissulaires progressives dans les tissus lymphoïdes où le virus est produit, principalement dans le tissu lymphoïde associé aux muqueuses digestives (MALT) (Appay et al). Ces dernières altérations objectives par des dépôts croissants de collagène, sont associées à des anomalies de la barrière intestinale à l'origine de phénomènes accrus de translocation microbienne, ou transfert anormal de bactéries commensales depuis la lumière intestinale dans la paroi des muqueuses. La destruction locale de ces bactéries libèrerait des produits de dégradation très pro-inflammatoires comme le lipopolysaccharide (LPS) ou la flagelline localement et dans la circulation systémique (Brenchley et al).

Ces produits microbiens en se liant à des récepteurs dits de « danger » à la surface des macrophages activent la production par ces cellules immunes, divers médiateurs pro-inflammatoires tels que tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), IL-1b, macrophage-inflammatory-protein (MIP)-1a, MIP-1b, RANTES, sans que leur marqueur le plus standard de l'inflammation qu'est la CRP ne soit élevé de façon majeure. Les dosages plasmatiques de ces produits, donnent des résultats controversés du fait de leur grande instabilité, et sont de standardisation très délicate, limitant leur utilisation en pratique clinique, même si le consensus international reconnaît un lien de causalité entre infection VIH, augmentation modérée des taux sériques de ces molécules et inflammation chronique à bas bruit. Il s'y associe des anomalies d'activation et de nombre des cellules de l'immunité innée (monocytes et polynucléaires).

Cet environnement inflammatoire chronique aggrave la destruction des lymphocytes T CD4+ et le déficit immunitaire vis-à-vis des infections virales chroniques fréquemment associées à l'infection VIH provoquant la perte de contrôle et la réactivation de virus de l'hépatite B (HBV) ou C (HCV), le cytomégalovirus (CMV) ou le virus d'Epstein-Barr (EBV). Ces infections virales activent elles-mêmes à la fois les défenses innées et les réponses immunes spécifiques à ces agents, amplifiant davantage l'activation immune chronique causée par le VIH lui-même, créant pendant des années en l'absence de traitement, un cercle vicieux d'inflammation / épuisement immun / réactivation virale. Outre les marqueurs sériques des marqueurs cellulaires d'activation, tels que l'expression anormalement élevée de HLA-DR ou CD38, persistent à la surface des lymphocytes T CD4 et CD8, eux aussi de standardisation délicate et donc non utilisés en pratique clinique.



En l'absence de traitement ces phénomènes conduisent à un épuisement du système immunitaire, aggravant le déficit causé par l'infection ”

PERSISTANCE DE L'INFLAMMATION ET DE L'ACTIVATION IMMUNE SOUS TRAITEMENT ANTI-RÉTROVIRAL EFFICACE

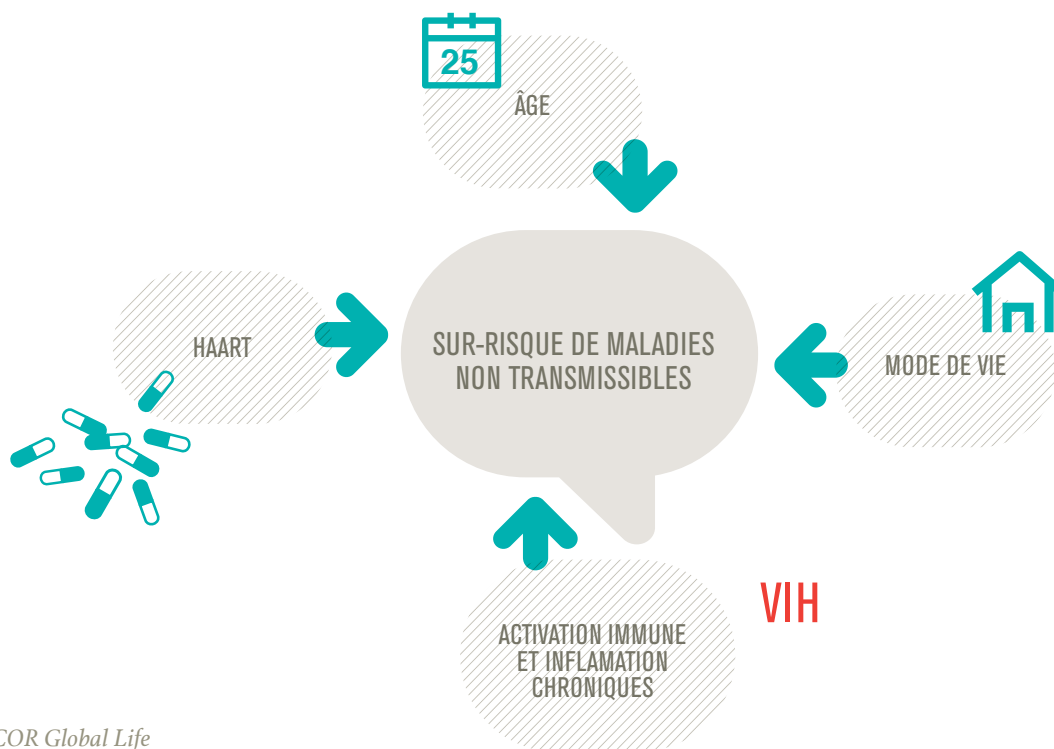
L'un des bénéfices les plus spectaculaires des ARV, quel que soit le stade de leur introduction, est la régression de ces diverses anomalies et marqueurs d'activation et d'inflammation (Autran et al). Cependant il est rare que ces ARV conduisent à la normalisation complète et il est encore classique d'observer la persistance de taux anormaux d'activation - inflammation chez des patients traités sans réplication virale détectable au long cours (Hunt et al, Funderburg NT et al, Krishnan S et al). Toutefois si le niveau de réplication virale résiduelle est corrélé à cette activation cellulaire, il n'en est pas un bon élément prédictif (Hatano et al).

Les recherches les plus récentes ont néanmoins démontré qu'une production virale à bas bruit persistait dans les tissus des patients traités à charge virale plasmatique indétectable et était associée à la persistance de cette activation immune, certains essais d'intensification thérapeutique conduisant à la réduction de l'hyperactivation immune (Buzon et al).

L'importance de ces anomalies résiduelles est néanmoins très étroitement liée, même après de nombreuses années de traitement, au nadir CD4, c'est-à-dire à la valeur la plus basse des lymphocytes CD4 enregistrée avant traitement.

Cet « effet Nadir » reflète la sévérité des lésions immunologiques induites par le virus et les années d'exposition sans traitement au virus. La persistance de co-infections virales joue également un rôle important dans la persistance de ces anomalies. Ainsi l'instauration d'un traitement anti-CMV de 6 mois a-t-elle permis de réduire les niveaux d'activation des cellules T (P Hunt et al). Néanmoins, la toxicité actuelle des traitements anti-CMV n'a pas permis d'étendre davantage cette observation intéressante.

INFECTION PAR LE VIH ET RISQUE DE COMORBIDITÉS



Source : SCOR Global Life

COMORBIDITÉS LIÉES À L'INFECTION VIH MAIS NON AU SIDA

Un cortège de co-morbidités est aujourd'hui associé à l'infection VIH, même traitée, indépendamment du SIDA (les « Serious non-AIDS events » ou SNAEs). La première co-morbidité démasquée fut le sur-risque cardiovasculaire, pouvant aller d'un facteur 2 à 3, initialement interprété comme une complication des traitements. Les données récentes semblent moins alarmistes avec confèrent un risque relatif de 1,6 d'infarctus du myocarde (IM) par rapport à la population générale (Islam et al).

La responsabilité du VIH fut révélée par l'essai « SMART » (N ENGL J Med) et est bien évidemment associée à des facteurs de risque classiques de l'IM. Récemment, le niveau de réplication virale résiduelle au-dessus du seuil de 50 copies/mL mais non le nadir CD4, a été rapporté comme facteur de risque accru d'IM (R.R de 1.5). Les années d'exposition à des ARV contenant des inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération semblent aussi constituer un facteur de risque qui pourrait disparaître avec les nouvelles générations de cette classe d'ARV, encore que l'on ne dispose pas d'un recul suffisant (d'Arminio Monforte et al). Des anomalies métaboliques sont bien évidemment associées à ce sur-risque, telles qu'insulino-résistance, hypercholestérolémie et diminution du cholestérol-HDL, activation anormale de la coagulation, et surtout tabagisme (Lang et al). La persistance de la co-infection à CMV, et l'activation des défenses immunes anti-CMV a également été associée à des altérations des parois artérielles.

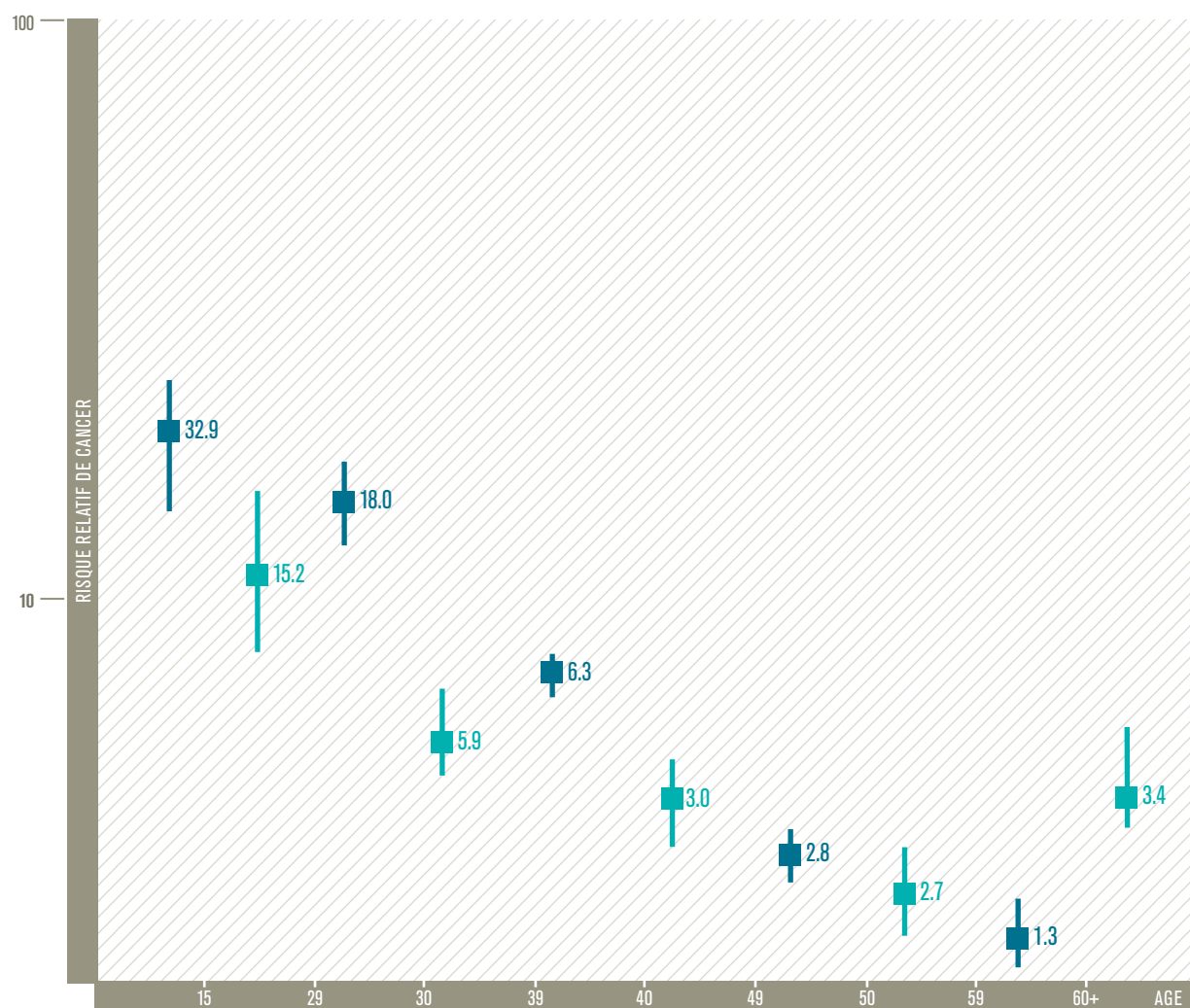
D'autres pathologies sont reliées à l'inflammation chronique et aux anomalies métaboliques induites par l'infection VIH telles que le risque de fractures spontanées liées à l'ostéoporose, avec des sur-risques d'environ 1,5.

Par ailleurs l'augmentation d'un facteur 2 à 3 de la fréquence des cancers non liés au SIDA, constituée avec l'IM la principale des co-morbidités. Cet accroissement des cancers est observé à âge égal par rapport à la population générale et concerne aussi bien des cancers viro-induits (liés à l'EBV, HBV, HCV ou HPV) que non induits par des oncovirus. L'étude prospective nationale ONCO-VIH menée par les équipes de l'UPMC et de la Pitié-Salpêtrière avec l'ANRS montra une incidence de 14 pour 1000 personnes-années des cancers avec un risque relatif estimé de 3.5 par rapport à la population générale. Les cancers les plus fréquemment en cause étaient, outre les lymphomes non hodgkiniens (21,5 %) et les sarcomes de Kaposi (16 %), les cancers du poumon (9,4 %), cancers anaux (8,2 %), lymphomes de Hodgkin (7,6 %), cancers cutanés (6,8 %) et cancers du foie (5,6 %) (Lanoy E et al).



L'augmentation d'un facteur 2 à 3 de la fréquence des cancers non liés au SIDA, constituée avec l'IM la principale des co-morbidités ”

RISQUE RELATIF DE CANCER CHEZ LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH SELON LE SEXE ET L'ÂGE PAR RAPPORT À LA POPULATION GÉNÉRALE EN FRANCE



	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES
OBSERVÉ	27	19	188	82	378	113	268	61	155	59
ATTENDU	0,8	1,3	10,4	13,9	60,1	37,5	94,6	22,3	121,9	17,5

Le risque relatif est représenté par des carrés et les intervalles de confiance à 95% sont représentés par les traits verticaux. Le nombre de cancers observés est donné ainsi que le nombre de cancers attendus sur la base de l'incidence spécifique à l'âge et le sexe dans la population générale.

Source : Lanoy et al. The ONCOVIH study. Int. J. Cancer: 129, 467-475 (2011)

PATHOGENÈSE DES COMORBIDITÉS DE L'INFECTION VIH :

Inflammation ?

Déficit immunitaire ?

Ou vieillissement accéléré ?

Un des éléments les plus aisés à mettre en cause dans l'apparition de co-morbidités liées à l'infection VIH est l'âge croissant des patients avec plus de 35 % et de 25 % des personnes (hommes et femmes) vivant avec le VIH (PVVIH) ayant plus de 45 ans en 2012 selon les données des cohortes européennes (Eurocoord). La pathogenèse de ces complications fait intervenir la séquence décrite ci-dessus depuis l'infection VIH jusqu'à l'activation des macrophages et leur relargage de cytokines pro-inflammatoires conduisant à la fibrose des tissus lymphoïdes, à l'aggravation des plaques d'athéromatose, à la dérégulation du système de l'hémostase, au syndrome métabolique et à l'immunosénescence. Néanmoins, il apparaît très difficile de prédire la survenue de ces co-morbidités sur la base des marqueurs sériques ou cellulaires d'activation. Une étude prospective contrôlée a récemment comparé ces marqueurs avant et un an après l'initiation des ARV contrôlant avec succès la répllication virale chez des patients développant des SNAEs (infarctus du myocarde, cancers non liés au SIDA, infections bactériennes ou mort) et des sujets appariés pour l'âge, le sexe, les taux de CD4, la charge virale pré-thérapeutique et les combinaisons d'ARV. Les résultats confirment les liens entre la survenue de ces pathologies et les anomalies des marqueurs sériques d'inflammation mais non des marqueurs d'activation cellulaire (Tenorio et al), le marqueur le plus fortement associé étant l'IL-6 et des D-Dimers, conférant un risque relatif de 2 à 3 de survenue d'infarctus.

Ainsi, les marqueurs d'inflammation associés à ces co-morbidités sont-ils les mêmes que les marqueurs d'inflammation classiquement associés à l'athérosclérose.

La responsabilité de l'inflammation chronique dans le sur-risque de cancer n'est pas définitivement établie, alors que le rôle du déficit immunitaire semble confirmé. Ainsi le sur-risque de cancer du poumon serait de 3.4 à taux de CD4 compris entre 200 et 350 mais chuterait à 1.2 entre 350 et 500 et disparaîtrait au-delà de 500 CD4/mm³.

Ceci n'est pas confirmé pour d'autres cancers, tels que le lymphome de Hodgkin dont le sur-risque persiste à 13,5 et 9,4 respectivement, ou le sur-risque de cancer anal de 33,8 à taux de CD4 supérieur ou égal à 500/mm³ dans les larges études de cohortes aux USA (Kaiser permanente) ou en France (FHDH) (Silverberg et al). Cependant le nombre d'années passées sous le seuil de 200 CD4/mm³ confère-t-il un risque plus accru que la valeur instantanée de ces lymphocytes.

Enfin le vieillissement accéléré de l'organisme a été fréquemment incriminé dans ces diverses co-morbidités.

Qu'en est-il réellement ? Selon l'étude de la cohorte française FHDH, la survenue d'IM se fait au même âge chez les PVVIH ou dans la population générale (Lang et al). Par contre le sur-risque des cancers cités plus haut semble survenir chez des sujets VIH+ plus jeunes que la population générale, bien qu'il faille tenir compte du fait qu'environ 70 % des PVVIH aient entre 30 et 50 ans.

CONCLUSION

Quelle sera l'évolution future de ces co-morbidités ?

Les liens entre inflammation ou déficit CD4 et ces comorbidités étant clairement avérés, il est important que les patients ne franchissent pas le seuil de normalité des CD4 en-dessous de 500/mm³ afin de les éviter.

C'est le sens des nouvelles indications thérapeutiques qui ont pour but de diminuer non seulement la transmission de l'infection mais également la fréquence des co-morbidités. L'association d'un traitement plus précoce et de nouvelles générations d'antirétroviraux semble ainsi jouer un rôle bénéfique dans la limitation de ces co-morbidités.

L'espoir est permis de voir tendre à disparaître ce sur-risque dans les années à venir bien qu'il soit encore trop tôt pour une telle conclusion. En effet, ce bénéfice est malheureusement limité aux infections VIH diagnostiquées et traitées. Il est cependant raisonnable d'espérer qu'une plus grande information de la communauté médicale et des personnes vivant avec le VIH sur les multiples bénéfices de ces nouvelles indications thérapeutiques permettra un diagnostic et une prise en charge plus précoces de cette terrible maladie.

ENCART ASSURANCE

Les assureurs demeuraient prudents jusqu'à présent sur le sujet vieillissement et infection par le VIH en raison du manque des données épidémiologiques de la population concernée.

Dans les études publiées ces dernières années, on peut vérifier que le profil des personnes infectées par le VIH est en train de changer. Depuis l'introduction de la trithérapie et la réduction de la mortalité, qui en découle les personnes infectées vivent plus longtemps et la moyenne d'âge des personnes infectées augmente en conséquence.

Dans la cohorte ATHENA (Hollande) la moyenne d'âge en 2010 était d'environ 44 ans et pour 2030 la moyenne d'âge estimée sera d'environ 57 ans ^(1,2). Dans ces conditions on peut redouter la survenue de comorbidités liées à l'âge comme l'infarctus du myocarde et certains cancers qui sont 2 à 3 fois plus fréquentes dans cette population.

D'un autre côté les données publiées sur les troubles cognitifs chez les personnes séropositives ⁽²⁾ dans la population vieillissante laissent encore les assureurs très prudents.

¹ Smit M, Brinkman K, Geerlings S and alls. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810-18

² Vance DE, Cody SL. Predictions of geriatric HIV in 2030. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 753-75

- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, Lebedeva M, DeCamp A, Li D, Grove D, Self SG, Borrow P. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. - *J Virol*. 2009 Apr;83(8):3719-33. doi: 10.1128/JVI.01844-08. Epub 2009 Jan 28.
- Appay V, van Lier RA, Sallusto F, Roederer M. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A*. 2008 Nov;73(11):975-83. doi: 10.1002/cyto.a.20643. Review.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006 Dec;12(12):1365-71. Epub 2006 Nov 19.
- Autran B., G. Carcelain, T.S. Li, C. Blanc, D. Mathez, R. Tubiana, C. Katlama, P. Debré, J. Leibowitch. Positive effects of combined anti-retroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 1997. Vol.277:112-116.
- Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Bredt B, Hagos E, Lampiris H, Deeks SG. 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. Epub 2003 Apr 23.
- Hunt PW, Landay AL, Sinclair E, Martinson JA, Hatano H, Emu B, Norris PJ, Busch MP, Martin JN, Brooks C, McCune JM, Deeks SG. A low T regulatory cell response may contribute to both viral control and generalized immune activation in HIV controllers. *PLoS One*. 2011 Jan 31;6(1):e15924. doi: 10.1371/journal.pone.0015924.
- Funderburg NT, Zidar DA, Shive C, Lioi A, Mudd J, Musselwhite LW, Simon DI, Costa MA, Rodriguez B, Sieg SF, Lederman MM. Shared monocyte subset phenotypes in HIV-1 infection and in uninfected subjects with acute coronary syndrome. *Blood*. 2012 Nov 29;120(23):4599-608. doi: 10.1182/blood-2012-05-433946. Epub 2012 Oct 11.
- Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, Lempicki R, Migueles SA, Sereti I. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*. 2014 Mar;209(6):931-9. doi: 10.1093/infdis/jit581. Epub 2013 Nov 1.
- Hatano H, Jain V, Hunt PW, Lee TH, Sinclair E, Do TD, Hoh R, Martin JN, McCune JM, Hecht F, Busch MP, Deeks SG. Cell-based measures of viral persistence are associated with immune activation and programmed cell death protein 1 (PD-1)-expressing CD4+ T cells. *J Infect Dis*. 2013 Jul;208(1):50-6. doi: 10.1093/infdis/jis630. Epub 2012 Oct 22.
- Steel A, Cox AE, Shamji MH, John L, Nelson M, Henderson DC, Gotch FM, Gazzard BG, Kelleher P. HIV-1 viral replication below 50 copies/ml in patients on antiretroviral therapy is not associated with CD8+ T-cell activation. *Antivir Ther*. 2007;12(6):971-5.
- Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, Gatell JM, Domingo P, Paredes R, Sharkey M, Palmer S, Stevenson M, Clotet B, Blanco J, Martinez-Picado J. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):460-5. doi: 10.1038/nm.2111. Epub 2010 Mar 14.
- Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, Tracy RP, Corey L, Deeks SG. 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. doi: 10.1093/infdis/jir060.
- Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x. Epub 2012 Mar 14.
- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-2296 November 30, 2006 DOI: 10.1056/NEJMoa062360.
- Sabin CA, Ryom L, De Wit S, Mocroft A, Phillips AN, Worm SW, Weber R, D'Arminio Monforte A, Reiss P, Kamara D, El-Sadr W, Pradier C, Dabis F, Law M, Lundgren J; D:A:D Study Group. Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS*. 2013 Nov 13;27(17):2735-48. doi: 10.1097/01.aids.0000432457.91228.f3.



Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, Boccard F, Costagliola D; French Hospital Database on HIV (FHDH)-ANRS CO4. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55(4):600-7. Epub 2012 May 18.

Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Boué F, Cadranel J, Carcelain G, Couderc JL, Frange P, Girard PM, Oksenhendler E, Poizot-Martin I, Semaille C, Agut H, Katlama C, Costagliola D et le groupe d'études OncoVIH. Cancers chez les patients infectés par le VIH en France en 2006 : l'étude OncoVIH . *BEH*. n° 45-46 : 443-447. 1er décembre 2008.

Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, Plants J, Seth A, Wilson CC, Deeks SG, Lederman MM, Landay AL. Soluble Markers of Inflammation and Coagulation but Not T-Cell Activation Predict Non-AIDS-Defining Morbid Events During Suppressive Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis*. 2014 Oct 15;210(8):1248-59. doi: 10.1093/infdis/jiu254. Epub 2014 May 1.

Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, Dubrow R, Quesenberry CP Jr, Neugebauer RS, Abrams DI. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Dec;20(12):2551-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0777. Epub 2011 Nov 22.

Éditeur

Paolo De Martin

life@scor.com

© Décembre 2016 - ISSN : 2417-5021

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage, sur quelque support que ce soit, sans autorisation de l'Éditeur. SCOR fait ses meilleurs efforts pour assurer l'exactitude de l'ensemble des informations fournies et décline toutes responsabilités en cas d'imprécision, inexactitude ou omission.

Crédit photo ©

SCOR
The Art & Science of Risk

SCOR
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16
France

www.scor.com