

AGE

Le vieillissement des patients infectés par le VIH

45

Jacqueline Capeau
Hôpital Tenon (Paris), CDR Saint-Antoine,
Inserm U938, Université Paris 6-UPMC

Les patients infectés par le VIH vieillissent plus vite. Cet article en détaille les raisons, mais aussi les facteurs sur lesquels il est possible de jouer pour minimiser ce vieillissement.

Le vieillissement: un processus inéluctable marqué par l'apparition de comorbidités

Le vieillissement est un processus physiologique qui va progressivement transformer un organisme en bonne forme, capable de répondre aux agressions et au stress, en un organisme qui perd la capacité de se défendre face au stress, aux infections, aux cancers et qui va accumuler des atteintes de type dégénératif (insuffisance d'organe) ou prolifératif (prolifération tumorale) au niveau de différents tissus.

Le vieillissement rend l'organisme susceptible à un certain nombre de maladies et complications, les comorbidités associées au vieillissement, et qui vont affecter l'os (ostéoporose), les muscles (sarcopénie), le cerveau (maladies neurodégénératives), le système cardio-vasculaire (infarctus, insuffisance cardiaque, athérosclérose, hypertension), le métabolisme (dyslipidémie, diabète et résistance à l'insuline), de nombreux organes (insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire), ainsi qu'augmenter la prévalence d'un

grand nombre de cancers. Lorsque l'on s'intéresse chez un individu à la survenue de ces comorbidités, en général aucune atteinte n'est observée jusqu'à un certain âge, avec un vieillissement en bonne santé (« healthy aging »), puis, à partir d'environ 65 ans, on voit s'accumuler rapidement les comorbidités avec une augmentation exponentielle de leur nombre.

Quels sont les mécanismes en cause dans le vieillissement cellulaire et tissulaire ? On considère qu'un tissu vieillit lorsqu'il a accumulé un certain nombre de dommages sur ses molécules constitutives, acides nucléiques, protéines, lipides. Ces dommages ne sont pas univoques, et c'est l'accumulation de ces atteintes moléculaires qui induit la cellule à entrer en sénescence. L'augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène par les mitochondries dans le cadre d'un stress oxydant constitue la principale source de dommages. Ce stress oxydant va activer des voies cellulaires de l'inflammation et favoriser la production par les cellules et les tissus de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines attractrices des cellules de l'immunité au sein des tissus concernés.

Un concept nouveau est actuellement présenté, mettant en exergue le rôle majeur de l'in-

L'auteur a proposé une présentation sur ce thème à la 5^e Conférence francophone VIH/sida de Casablanca 2010



1 - Franceschi C et al., « Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans », *Mech Ageing Dev*, 2007, 128, 92-105

2 - Freund A et al., « Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences », *Trends Mol Med*, 2010, 16, 238-246

3 - Effros RB et al., « Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions », *Clin Infect Dis*, 2008, 47, 542-553

4 - Deeks SG, Phillips AN, « HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity », *BMJ*, 2009, 338, a3172

5 - Guaraldi G et al., « Prevalence of poly-pathology is more common in HIV-infected patients than in HIV-negative controls in any age strata », In 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010, Paper # 727

6 - Mary-Krause M et al., « Prévalence et facteurs de risque de l'ostéopénie et de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH », In 5^e Conférence Francophone VIH/SIDA, 2010

7 - Diouf A et al., « Efficacité à long terme du traitement ARV après onze années de suivi au Sénégal et problématiques actuelles : cohorte ANRS 1215 », In 5^e Conférence Francophone VIH/SIDA, 2010

8 - Deeks SG, « Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy », *Top HIV Med*, 2009, 17, 118-123

inflammation à bas grade dans la survenue des atteintes tissulaires du vieillissement, concept dénommé « inflammaging », qui serait en cause en particulier dans les atteintes de type dégénératif induisant les complications cardiovasculaires, métaboliques, osseuses, musculaires et neurodégénératives mais également les cancers caractérisés par une prolifération cellulaire incontrôlée^{1,2}.

D'autres mécanismes moléculaires sont également capables d'induire la sénescence cellulaire et tissulaire.

Les patients infectés par le VIH développent des comorbidités associées au vieillissement plus tôt que la population générale

Un nombre important d'études a montré que ces patients présentaient tôt les mêmes comorbidités que la population générale : ostéoporose, atteinte neurocognitive, sarcopénie, atteinte cardio-vasculaire et infarctus du myocarde, hypertension, insuffisance rénale, dyslipidémie, diabète, cancer non classant sida^{3,4}. Ces constatations ont conduit à proposer le concept de « vieillissement prématuré » chez ces patients. De façon globale, on considère que ces atteintes surviennent 10 à 15 ans plus tôt que dans la population générale. Un des points importants est de savoir si ces atteintes sont associées chez un même patient. Un poster présenté à la dernière CROI par le groupe de G Guaraldi⁵ a évalué le nombre de comorbidités (hypertension, diabète, atteinte cardio-vasculaire, ostéoporose) présentées par les patients vus à la clinique métabolique de Modène (Italie) en comparaison de la population générale italienne appariée sur l'âge et le sexe. Les patients VIH cumulent volontiers les comorbidités : entre 51 et 60 ans, 22 % n'en ont aucune, 43 % en présentent une, 26 % deux et 9 % trois. Dans la population générale de la même tranche d'âge, 69 % des sujets n'ont aucune comorbidité, et 22 % une.

Le travail sur l'étude ANRS Fosivir présenté par Muriel Mary-Krause⁶ du groupe de Dominique Costagliola à la 5^e conférence francophone VIH/sida de Casablanca, en février 2010, montre que chez les hommes VIH+ la préva-

lence de l'ostéoporose est de 7,9 % à 46 ans, cette prévalence étant trouvée dans la population générale chez les hommes de 70-74 ans. Bien démontrées dans les populations des pays du Nord, ces données sont confirmées par de premières études dans les pays du Sud : à la conférence francophone de Casablanca, la présentation de A. Diouf⁷ a montré que dans la cohorte ANRS1215 de patients traités suivis depuis 11 ans au Sénégal et ayant en médiane 45 ans, la prévalence des lipodystrophies, du diabète, de l'hypertension et de l'insuffisance rénale est très élevée.

L'ensemble de ces études montre que les patients infectés par le VIH présentent 10-15 ans plus tôt les mêmes comorbidités associées au vieillissement que la population générale. On observe également une augmentation exponentielle de ces comorbidités à partir d'un certain âge. Sans que cette donnée soit bien étayée, on considère le patient infecté par le VIH comme « âgé » à 50 ans alors que cette limite est de 65 ans dans la population générale dans les pays du Nord.

Pourquoi l'infection VIH fait-elle vieillir ?

Plusieurs mécanismes se conjuguent pour rendre compte de la survenue précoce des complications liées au vieillissement, mécanismes qui sont pour la plupart responsables d'une inflammation de bas grade : la présence du virus, même lorsque l'infection est bien contrôlée, le déficit immunitaire qui peut résulter d'un traitement insuffisant mais aussi de l'épuisement du système immunitaire dans le cadre de l'immunosénescence et l'effet délétère de certaines molécules antirétrovirales. Le rôle essentiel du déficit immunitaire dans la morbidité et la mortalité dues à des événements non-classants sida a été montrée dans de nombreuses cohortes (Cascade, DAD)⁸. L'augmentation de la mortalité chez les patients ayant des CD4 abaissés est associée de façon majeure aux cancers non-classants sida et aux atteintes hépatiques dans l'étude actualisée DAD, la relation étant plus faible en ce qui concerne les décès par atteinte cardio-vasculaire⁹. Cette augmentation de mortalité est graduelle avec l'abaissement du taux de

CD4 : les différentes études montrent bien qu'un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ est associé à une mortalité moindre pour toutes les causes qu'un taux situé entre 350 et 500/mm³, la mortalité étant accrue pour des valeurs de CD4 plus basses.

Ces études confirment la mise en évidence récente de l'importance du taux de CD4 dans la morbi-mortalité dues à des causes non-classantes sida à côté, bien évidemment, du rôle essentiel de l'immunodéplétion dans les causes de mortalité classantes sida.

La baisse du taux de CD4 peut venir d'une insuffisance ou d'une inadaptation du traitement mais également d'un défaut de réponse de l'organisme tel celui observé au cours du vieillissement. Le concept d'immunosénescence répond à l'épuisement de l'immunité cellulaire observée chez les personnes âgées entraînant une augmentation de la susceptibilité aux infections et à un risque augmenté de survenue des cancers **3,10**.

L'infection par le VIH induit une immunosénescence du fait d'un état prolongé d'activation immune généré par l'infection active. Ceci a été bien montré chez les patients non traités. Chez les patients sous traitement antiviral actif, il est probable que ce mécanisme d'immunosénescence se mette également en place à plus long terme que chez les patients non traités mais plus tôt que dans la population générale, du fait de l'état d'activation immune persistant chez ces patients pendant des années, même si l'infection VIH est bien contrôlée. En effet le système immunitaire reste activé du fait de la réponse anti-VIH mais également du fait de la circulation de produits bactériens tels le LPS (lipopolysaccharide), libérés par la flore intestinale, la perméabilité intestinale étant affectée lors de l'infection VIH et restant altérée sur le long terme. Lors de l'infection VIH on observe également une réactivation des infections virales latentes comme celle à CMV. Enfin la réplication virale, même à bas grade, entraîne la libération de protéines virales comme Tat, Nef, gp120, capables d'agir sur les cellules de proximité et de participer à l'activation immune. Chez les patients bien contrôlés, cette réplication et la libération de protéines virales délétères pourrait concerner en particulier les résér-

voirs macrophagiques qui sont présents dans différents tissus lésés au cours du vieillissement : tissu adipeux, os, foie, paroi vasculaire, cerveau, muscles. Sur le long terme, cet état va conduire peu à peu à un épuisement des ressources immunes avec diminution des capacités répliquatives et diminution de la réponse anti-VIH. Le système immunitaire sénescence produit plus de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL6, le TNF alpha ou l'IL1 beta, participant à l'état inflammatoire à bas grade et au processus « d'inflammaging » **10**.

▮ La diminution du taux de CD4 est un des facteurs majeur de risque retrouvé dans la survenue des cancers non-classants sida : poumon, foie, marge anale, hodgkin. Il est probable que la baisse des défenses immunitaires chez les patients infectés par le VIH favorise la croissance de tumeurs viro-induites, VHC et VHB dans l'hépatocarcinome, HPV dans les cancers du col et de la marge anale.

▮ La présence d'un état inflammatoire à bas grade dans la population VIH bien contrôlée et avec une charge virale indétectable est montrée dans plusieurs études : augmentation du taux de CRP par rapport à des contrôles **11** et de la CRP et de l'IL6 par rapport à la population générale de la même tranche d'âge des études nord-américaines Cardia et Mesa **12**.

Outre un rôle du virus et de l'activation immunitaire dans cet état inflammatoire, un rôle de certaines molécules antirétrovirales est probable. Parmi les molécules de première génération, les thymidiniques inhibiteurs de la transcriptase inverse virale, stavudine surtout mais également zidovudine, induisent une dysfonction des mitochondries et un stress oxydant qui peut conduire à l'inflammation systémique **13**.

Certains inhibiteurs de protéase, en particulier donnés en association avec du ritonavir, peuvent également participer à cette inflammation.

▮ L'atteinte du tissu adipeux induite par certaines molécules antirétrovirales a été très largement décrite. Les analogues de thymidine ont été impliqués en priorité dans la survenue de la lipotrophie qui affecte les membres, les fesses, le visage. Dans l'ensemble, la lipotrophie a régressé avec l'arrêt de ces molécules dans les pays du Nord mais elle reste fréquente chez les patients traités depuis longtemps et la

9 - The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D : A : D) Study Group « Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D : A : D study. », AIDS, 2010, 24 (in press)

10 - Appay V, Sauce D, « Immune activation and inflammation in HIV-1 infection : causes and consequences », J Pathol, 2008, 214, 231-241

11 - Hsue PY et al., « Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis », AIDS, 2009, 23, 1059-1067

12 - Neuhaus J et al., « Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection », J Infect Dis, 2010, 201, 1788-1795

13 - Caron M et al., « Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues », Antivir Ther, 2008, 13, 27-38

14 - Caron-Debarle M et al., « HIV-associated lipodystrophy : from fat injury to premature aging », *Trends Mol Med*, 2010, 16, 218-229

15 - Guaraldi G et al., « Lipodystrophy and anti-retroviral therapy as predictors of sub-clinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected subjects », *Atherosclerosis*, 2010, 208, 222-227

16 - Kvaavik E et al., « Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women : the United Kingdom health and lifestyle survey », *Arch Intern Med*, 2010, 170, 711-718

17 - Martin CP et al., « The older HIV-positive adult : a critical review of the medical literature », *Am J Med*, 2008, 121, 1032-1037

Retrouvez également sur vih.org notre dossier Vieillir avec le VIH

réversion n'a souvent été que partielle chez les patients qui en ont été affectés. La survenue d'une inflation du tissu adipeux au niveau du tronc, de l'abdomen, du cou est, elle, fréquente et reste prévalente même avec les molécules utilisées actuellement. Cette prise de graisse localisée dans la partie supérieure du corps est délétère et entraîne un risque métabolique¹⁴.

Un travail récent du groupe de Guaraldi a montré que les atteintes athéromateuses étaient prédites chez les patients infectés par le VIH par la présence d'une lipoatrophie (OR : 3.82) et surtout d'une hypertrophie du tissu adipeux (OR : 7.65)¹⁵. Le risque métabolique, et en particulier de diabète, est lui aussi dépendant à la fois des traitements et de la présence d'une lipoatrophie comme montré dans la cohorte Aproco-Copilote étudiant des patients mis sous IP en 1997-1998 et suivis sur 9 ans.

¶ Ainsi, parmi les facteurs liés à la maladie VIH, plusieurs facteurs se conjuguent pour induire un vieillissement accéléré : inflammation chronique et immunodéficience dues au virus et à l'activation immunitaire, stress oxydant et inflammation dus à certaines molécules antirétrovirales.

¶ A côté de ces facteurs liés au VIH, des facteurs personnels liés au patient jouent également un rôle important et peuvent pour certains être contrôlés.

¶ L'âge et le sexe sont des facteurs fortement impliqués dans le vieillissement dans la population générale ainsi que le mode de vie : tabagisme, sédentarité, régime hyperlipidique et pauvre en fruits et légumes, prise régulière d'alcool, consommation de drogues.

Une étude réalisée sur la population générale anglaise montre que lorsque l'on considère les facteurs de risque : tabac, régime, sédentarité et alcool, la présence d'un de ces facteurs fait vieillir de 5 ans, la présence des 4 facteurs accélère le vieillissement de 12 ans, une durée équivalente à celle retrouvée chez les patients infectés par le VIH, qui cumulent souvent plusieurs de ces risques¹⁶.

La présence des complications associées au vieillissement, diabète et hypertension, est clairement associée à une surmortalité chez les patients infectés par le VIH⁹ et leur prise en charge doit être une priorité. De même il faut

traiter les dyslipidémies, faire maigrir en cas de surpoids, ne pas hésiter à traiter les coinfections, rechercher et traiter les troubles dépressifs chez ces patients.

L'infection VIH est plus sévère chez les patients plus âgés

Les patients âgés dépistés pour le VIH sont souvent dépistés tardivement dans l'histoire de la maladie, et leur taux de CD4 initial est bas. Chez ces patients, bien qu'ils soient dans l'ensemble observants, la remontée des CD4 est plus lente et le plateau reste inférieur à celui atteint chez des patients plus jeunes alors que la réponse virologique est bonne. Ces patients présentent une plus forte toxicité devant les antirétroviraux du fait de la réduction de la fonction rénale et hépatique. Ils présentent également avec une prévalence plus forte la survenue des comorbidités liées au vieillissement¹⁷. Enfin, la durée de survenue du stade sida à partir du moment de la découverte de la séropositivité est plus courte et la mortalité plus importante.

La recherche des comorbidités doit être régulière chez ces patients, et leur prise en charge est importante.

Le vieillissement prématuré des patients infectés par le VIH : des facteurs inévitables et des facteurs amendables

Les facteurs en cause dans la survenue de ce vieillissement prématuré sont en premier lieu le virus et l'immunodéficience. Ils justifient donc des stratégies de dépistage précoce et de traitement de l'infection alors que le taux de CD4 est encore élevé. Le traitement doit être adapté, personnalisé en fonction du patient et de ses facteurs de risque. Le maintien d'une charge virale contrôlée est essentiel. L'observance du traitement doit donc être primordiale. Par ailleurs, il est important de dépister les comorbidités et de les traiter.

Enfin, les modifications des facteurs personnels – arrêt du tabac, régime adapté, exercice physique, maintien d'une vie sociale – sont un enjeu majeur. - **Jacqueline Capeau**