

VIH ET VIEILLISSEMENT : UN TRAIN EN CACHE DÉSORMAIS UN AUTRE

Loïc Desquilbet
Inserm-Ined U569

L'allongement de la durée de vie des personnes infectées par le VIH, grâce à l'accès aux traitements antirétroviraux, introduit un nouveau challenge : celui de prendre désormais en considération les maladies ou manifestations associées au vieillissement.

Aux Etats-Unis, la proportion estimée de personnes infectées par le VIH et âgées de 50 ans et plus est passée de 17,1 % en 2001 à 22,5 % en 2004¹. Cinquante ans est en effet considéré comme le seuil à partir duquel les personnes infectées par le VIH sont qualifiées de « plus âgées », alors que le seuil est de 65 ans pour les personnes non infectées. Parallèlement, le nombre estimé de nouveaux diagnostics du VIH dans cette tranche d'âge a augmenté entre 2001 et 2004, passant respectivement de 5 500 (13,4 % des nouveaux diagnostics) à 5 908 (15,2 % des nouveaux diagnostics). Les personnes âgées de plus de 50 ans présentent d'importants facteurs de risque d'acquisition du VIH², dont le manque de connaissance des risques de transmissions du VIH³ et le fait que les personnes plus âgées ne sont pas la cible des messages de prévention⁴. En Afrique du Sud, Shisana et coll. ont montré que parmi 2 787 participants âgés de plus de 50 ans, 35 % n'étaient pas sûrs ou étaient en désaccord avec le fait que le multipartenariat augmentait le risque d'acquisition du VIH, et seulement 21 % étaient en accord avec le fait que le préservatif pouvait empêcher la contamination⁵.

Depuis l'avènement des multithérapies, les causes de décès non reliées au VIH ont fortement augmenté par rapport à

l'époque pré-HAART⁶. Bonnet et coll. ont décrit dans la cohorte Aquitaine les causes de morbidités sévères ayant conduit à une hospitalisation, collectées dans la cohorte entre 2000 et 2004⁷. Parmi 1 854 hospitalisations, 21 % étaient dues à des infections bactériennes, 20 % à des événements sida (24 % en 2000 contre 11 % en 2004), 10 % à des désordres psychiatriques, 9 % à des événements cardiovasculaires (5 % en 2000 contre 15 % en 2004), et 5 % à des cancers non sida. Cette étude montre que la morbidité sévère de la population infectée n'est plus seulement

liée au VIH/sida, mais est aussi liée au fait que cette population est désormais plus âgée, et va donc manifester des comorbidités associées à l'âge. Par ailleurs, avant les trithérapies, des similitudes avaient déjà été observées entre le vieillissement chez les personnes non infectées, et la progression de la maladie VIH chez les personnes infectées, avec notamment : des altérations fonctionnelles, des désordres rhumatologiques incluant des troubles de la régénération du tissu osseux, des dysfonctions cognitives, des myopathies, ou une perte de poids^{8,9}.

DÉMINÉRALISATION OSSEUSE

Le processus de déminéralisation osseuse, phénomène associé à l'âge chez les personnes non infectées, a été observé de façon plus précoce chez des per-

sonnes infectées par le VIH, avec cependant des divergences quant à sa cause potentielle : traitement antirétroviral, ou bien infection par le VIH elle-même¹⁰. Klein et coll.¹¹ ont comparé 328 hommes infectés par le VIH à 231 hommes non infectés, inclus dans une cohorte d'hommes âgés de 49 ans et plus, infectés ou à risque d'infection. La densité minérale osseuse (DMO) était mesurée aux niveaux du col fémoral et de la

colonne lombaire par la technique d'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA). Les auteurs ont trouvé que les hommes infectés avaient significativement une plus faible

LA PROPORTION DE SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 50 ANS PARMIS LA POPULATION INFECTÉE A PLUS QUÉ DOUBLÉ PAR RAPPORT À 1994 AUX ÉTATS-UNIS

DMO que les hommes non infectés, après avoir pris en compte l'âge, l'indice de masse corporelle et l'origine ethnique. Cependant, la proportion de sujets avec une faible densité minérale osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) n'était pas significativement différente selon le fait d'être ou non infecté (58 % pour les HIV+ contre 53 % pour les HIV-). Le risque de fracture n'était pas non plus significativement associé à l'infection par le VIH. Dans une autre étude, Guillemi et coll.¹² ont évalué la prévalence de faible DMO (ostéopénie ou ostéoporose) à l'aide de la méthode du DEXA parmi des personnes infectées par le VIH (n = 119 ; 14 % de femmes ; moyenne d'âge de 48 ans ; moyenne du taux de CD4 de 368 cellules/mm³). Les auteurs ont trouvé une prévalence de 61 % de faible DMO. Un faible indice de masse corporelle et un

faible niveau du taux de CD4 étaient indépendamment et significativement associés à une faible DMO. La durée de traitement par HAART ou plus spécifiquement celle sous inhibiteur de protéase n'était pas associée à la DMO.

ALTÉRATIONS NEUROCOGNITIVES

Le développement d'altérations cognitives est l'une des manifestations majeures du processus du vieillissement¹³. Il met en jeu des mécanismes similaires à ceux observés parmi des personnes infectées par le VIH présentant des altérations neurocognitives¹⁴. L'effet de l'âge ainsi que celui de l'infection par le VIH semble opérer en synergie sur le développement de ces altérations¹⁵. Wright et coll.¹⁶ ont évalué dans la région pacifique (Thaïlande, Indonésie, Chine, et Malaisie) la prévalence d'altérations neurocognitives, de neuropathies périphériques, et de dépressions, parmi 658 sujets infectés par le VIH (âge moyen de 34 ans, 41 % de femmes, médiane du taux de CD4 de 203 cellules/mm³, 65 % des sujets recevaient un traitement par HAART): 12 % des sujets présentaient une altération neurocognitive modérée ou sévère; 13 % des sujets présentaient une neuropathie périphérique considérée comme probable, et 6 % présentaient une neuropathie périphérique considérée comme certaine; 36 % des sujets atteignaient le score de dépression supérieur à 16 sur l'échelle du CES-D. Un âge élevé, un diagnostic de neuropathie périphérique, un sida déclaré, ainsi qu'un niveau d'éducation inférieur au lycée étaient indépendamment associés à la présence d'altérations neurocognitives. Lopardo et coll.¹⁷ ont cherché à évaluer l'effet des traitements par HAART sur le développement d'altérations cognitives chez des sujets infectés par le VIH avec un taux de CD4 supérieur à 350 cellules/mm³. Les auteurs ont comparé la présence d'altérations neurocognitives (mesurée à l'aide d'un score récemment développé par Saktor et coll.¹⁸, rapide et facile d'utilisation même parmi des non spécialistes en neurologie) entre 158 sujets VIH+ traités par HAART avec une

charge virale inférieure à 1 000 copies/ml et 102 sujets VIH+ n'ayant jamais été traités ou ayant arrêté leur traitement HAART depuis au moins un an. Les deux groupes de sujets étaient comparables en termes d'âge, de niveau d'éducation et de taux de CD4. Aucune différence n'a été

observée sur la moyenne du score de démence entre les deux groupes de patients. Dans le groupe de patients traités, 46 (29 %) avaient un score inférieur à 10 suggérant une démence possible, contre 31 (30 %) dans l'autre groupe. Dans la mesure où le score utilisé n'était pas non plus associé à des facteurs tels que l'âge et le nadir de CD4, les auteurs suggèrent que l'absence d'association entre le traitement et le développement d'altérations cognitives pourrait provenir d'un manque de sensibilité de l'instrument de mesure utilisé.

Kumarpillai et coll.¹⁹ ont étudié l'altération neurocognitive de 116 sujets infectés par le VIH-1 de sous-type C en Inde. Les auteurs ont observé que la rapidité des fonctions motrices et la mémoire auditive étaient corrélées au taux de CD4. Aucune démence VIH ni désordre cognitif moteur mineur n'a été observé.

SÉNESCENCE RÉPLICATIVE ET ATTEINTE DES TÉLOMÈRES

Le processus de vieillissement chez les personnes non infectées, et l'infection par le VIH, présentent des similitudes dans la dégradation du système immunitaire²⁰, en particulier au regard de la sénescence répliquative des cellules lymphocytes T, associée à la maladie d'Alzheimer, aux fractures ostéoporotiques et à la densité minérale osseuse²¹. L'un de ses marqueurs est la réduction de la longueur des télomères de certaines cellules lymphocytes T²² observée de façon similaire entre des personnes infectées par le VIH d'âge moyen de 43 ans, et des centenaires²³. L'activité enzyma-

tique de la télomérase permet de maintenir la longueur des télomères au cours de la réplication cellulaire. De façon inté-

ressante, Reynoso et coll.²⁴ ont montré que l'infection par le VIH entraînait une diminution de l'activité de la télomérase au niveau du compartiment nucléaire des lymphoblastes. Ce résultat, s'il était confirmé, permettrait de mieux comprendre le phénomène d'immunosénescence observé au cours de l'infection VIH²⁵.

DÉGRADATION PHYSIQUE ET FONCTIONNELLE

Plusieurs études comprenant des sujets infectés et non infectés par le VIH se sont attachées à étudier l'ampleur de la dégradation physique et fonctionnelle chez des personnes infectées par le VIH, phénomène par ailleurs largement observé au cours du vieillissement en population générale²⁶.

Dans une cohorte d'usagers de drogues injectables (cohorte ALIVE), Patel et coll. ont étudié le risque de décès selon le fait d'être limité ou non fonctionnellement²⁷. L'échantillon (n=1 269) comportait 35 % de sujets infectés par le VIH, 32 % de femmes, 25 % de sujets de plus de 50 ans, 92 % de sujets d'origine africaine-américaine. Un sujet manifestait au moins une limitation fonctionnelle s'il répondait être très limité à au moins un parmi six items relatifs aux activités de la vie courante. Comparés aux sujets non infectés de moins de 50 ans, les sujets non infectés de plus de 50 ans et les sujets infectés de moins de 50 ans avaient le même risque de présenter au moins une limitation fonctionnelle (respectivement OR=2,4 et OR=2,5); l'OR des sujets infectés de plus de 50 ans comparés aux sujets non infectés de moins de 50 ans était de 4,0. Parmi les sujets infectés par le VIH, et indépendamment du taux de CD4, de l'âge, du sexe, et d'autres facteurs de risque de décès, la présence d'au moins une limitation fonctionnelle était significative-

ment associée au risque de décès. Terzian et coll. ²⁸ ont étudié transversalement les performances physiques des femmes incluses dans la cohorte WIHS (n = 2 065, dont 74 % de femmes infectées) à l'aide de la vitesse de marche (mesurée par le temps de marche sur une longueur de 3 ou 4 mètres) et de la force dans le poignet (mesurée à l'aide d'un dynamomètre). Les femmes étaient d'origine africaine-américaine dans 58 % des cas, avaient plus de 50 ans dans 12 % des cas ; parmi les femmes infectées, 90 % avaient déjà reçu un traitement antirétroviral, et 32 % avaient déclaré un sida. Comparées aux femmes non infectées, et après ajustement sur des facteurs tels que l'âge, le niveau d'éducation, l'origine ethnique et l'indice de masse corporelle, les femmes infectées et ayant déclaré un sida avaient une vitesse de marche moins élevée et une force dans le poignet plus faible ; aucune différence sur ces deux mesures n'avait été observée entre les femmes non infectées et celles infectées mais sans sida. Parmi les femmes infectées, comparées à celles dont le nadir des CD4 était supérieur à 500 cellules/mm³, seules celles avec un nadir inférieur à 100 avaient une vitesse de marche et une force dans le poignet moins élevées. La présence d'un sida, un faible indice de masse corporelle, un faible niveau d'éducation et un âge plus élevé étaient significativement associés à de faibles performances physiques. Desquilbet et coll. ont étudié longitudinalement dans une cohorte d'hommes homosexuels/bisexuels (cohorte MACS) la fréquence d'apparition de signes de « fragilité » selon le taux de CD4 et 3 périodes calendaires (1994-1995, 1996-1999, et 2000-2005) ²⁹, ainsi que le risque de sida ou décès après initiation d'un traitement par HAART selon la présence de « fragilité » à la mise au traitement ³⁰. La « fragilité » est un syndrome clinique associé à l'âge, et identifie un sous-groupe de sujets à risque d'hospitalisation, de chute, de handicap dans les tâches de la vie quotidienne, et de décès ³¹. Les auteurs ont tout d'abord

observé que les sujets infectés par le VIH manifestaient un syndrome de fragilité plus de 10 ans plus tôt que les sujets non infectés. Parmi les sujets infectés (n = 1 046), le syndrome de fragilité était significativement associé au taux de CD4 lorsque celui-ci était inférieur à 350 cellules/mm³, indépendamment de facteurs tels que l'âge, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, la déclaration d'un sida, et la période calendaire. L'effet initial de la période calendaire dans le modèle univarié (risque plus important de présenter un syndrome de fragilité en 1994-1995 par rapport à 2000-2005) disparaissait après ajustement sur le taux de CD4. Enfin, parmi les sujets infectés ayant initié un traitement par HAART et sans sida à l'initiation du traitement (n = 530), les sujets « fragiles » à l'initiation du traitement étaient plus à risque de présenter un sida ou de décéder par la suite, comparativement aux sujets non « fragiles », y compris après ajustement sur le taux de CD4, la charge virale, l'âge, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation et les revenus (RR = 1,9).

LE MOT DE LA FIN

Avant 1996, la faible espérance de vie des personnes infectées par le VIH ainsi que le jeune âge à la contamination des populations à risque conduisait à une population infectée relativement jeune. Aujourd'hui, compte tenu, entre autres, des succès de la multithérapie allongeant considérablement l'espérance de vie des personnes infectées, la proportion de sujets âgés de plus de 50 ans parmi la population infectée a plus que doublé par rapport à 1994 aux États-Unis ³². Dans un tel contexte de redistribution de la pyramide des âges dans une population infectée par le VIH et ayant accès aux traitements, le train publié par Coffin dans la revue *AIDS* en 1996 représentant le cours de l'infection par le VIH ³³ peut désormais en cacher un autre : le processus de vieillissement. Même si, par définition, ce processus commence dès la naissance, la morbidité qui lui est associée ne commence à se

manifestar en population générale qu'à partir d'environ 65 ans, seuil à partir duquel la majorité des enquêtes de cohorte dans le domaine de la gériatrie recrute leurs sujets. La Conférence de Toronto, bien que discrète en termes de communications orales sur le sujet, a donné l'occasion de montrer à un public *a priori* non averti, que les compétences diverses dans le domaine de la gériatrie allaient devoir, dans un proche avenir, être sollicitées afin de répondre à de nouveaux besoins en termes de prise en charge clinique et thérapeutique.

1 - *HIV/AIDS Surveillance Report, 2004 : Centers for Disease Control and Prevention, 2006*

2 - Shah S. et al., « HIV and Aging », *Curr Infect Dis Rep*, 2006, 8, 241-7

3 - Zablotsky D. et al., « Risk factors and HIV transmission to midlife and older women : knowledge, options, and the initiation of safer sexual practices », *JAIDS*, 2003, 33 Suppl 2, 122-30

4 - Linsk N.L. et al., « HIV/AIDS prevention and care services and services for the aging : bridging the gap between service systems to assist older people », *JAIDS*, 2003, 33 Suppl 2, 243-50

5 - Shisana O., « People aged 50 years and older : the neglected group in HIV surveillance and HIV prevention », *MOPE0437*

6 - Smit C. et al., « Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion », *AIDS*, 2006, 20, 741-9

7 - Bonnet F. et al., « Causes of severe morbidity in HIV-infected patients. Aquitaine cohort 2000-2004 : the importance of bacterial infections, cardio-vascular, digestive, and psychiatric morbidity », *MOPDB02*

8 - O'Dell MW. et al., « Levinson SF, Riggs RV. Focused review : psychiatric management of HIV-related disability », *Arch Phys Med Rehabil*, 1996, 77, 66-73

9 - Hernandez Quero J. et al., « Alterations in bone turnover in HIV-positive patients », *Infection*, 1993, 21, 220-2

10 - Yin M.T. et al., « Low Bone Mineral Density, HIV Infection, and Women : Fracture or Fiction? », *CID*, 2006, 42, 1021-3 et voir Desquilbet L., « Infection VIH et densité osseuse », *Transcriptases*, 127

- 11 - Klein R.S. et al., « A prospective study of fracture rates in older men with or at risk for HIV infection », MOPE0287
- 12 - Guillemi S. et al., « High prevalence of reduced bone mineral density in HIV positive individuals » WEPE0146
- 13 - Petersen R.C., « Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease », *Neuro Clin*, 2000,18,789-806
- 14 - Valcour V.G. et al., « Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms », *AIDS*, 2004,18 Suppl 1, 79-86
- 15 - Goodkin K. et al., « Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality », *J Clin Epidemiol*, 2001, 54 Suppl 1, 35-43
- 16 - Wright E. et al., « Neurocognitive impairment, symptomatic peripheral neuropathy and depression are highly prevalent in HIV-infected outpatients within the Asia Pacific region: findings of the Asia Pacific NeuroAIDS consortium (APNAC) study », MOAB0302
- 17 - Lopardo G. et al., « No evidence of difference in neurological performance assessed by the International HIV dementia scale between patients with preserved immunity with and without HAART », THPE0074
- 18 - Sacktor NC. et al., « The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia », *AIDS*, 2005,19, 1367-74
- 19 - Kumarpillai G. et al., « Changes in neuropsychological functioning with progression of disease in seropositive HIV-1-infected subjects from south India – a longitudinal study », MOPE0481
- 20 - Appay V. et al., « Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? », *Trends Immunol* 2002, 23, 80-5
- 21 - Effros RB., « From Hayflick to Walford: the role of T cell replicative senescence in human aging » *Exp Gerontol*, 2004,39, 885-90
- 22 - Campisi J. et al., « Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection », *Exp Gerontol*, 2001, 36, 1619-37
- 23 - Effros RB. et al., « Shortened telomeres in the expanded CD28-CD8+ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis », *AIDS*, 1996,10, 17-22
- 24 - Reynoso R. et al., « HIV-1 infection downregulates cellular telomerase activity at nuclear compartment of lymphoblastoid T cells », WEPE0016
- 25 - Pommier JP. et al., « Immunosenescence in HIV pathogenesis », *Virology*, 1997,231, 148-54
- 26 - Aijanseppa S. et al., « Physical functioning in elderly Europeans: 10 year changes in the north and south: the HALE project. », *J Epidemiol Community Health*, 2005,59, 413-9
- 27 - Patel K. et al., « Association of functional limitations with HIV infection and mortality among injection drug users », MOPE0282
- 28 - Terzian A. et al., « Physical functioning in HIV-negative and HIV-positive women in the Women's Interagency HIV Study », MOPE0300
- 29 - Desquilbet L. et al., « Relationship between frailty and CD4+ T cell count in HIV-1 infection », MOPE0291
- 30 - Desquilbet L. et al., « Frailty and time from HAART initiation to AIDS or death », MOPE0338
- 31 - Ferrucci L. et al., « Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report », *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52, 625-34
- 32 - *HIV/AIDS Surveillance Report*, 1994: Centers for Disease Control and Prevention, 1994
- 33 - Coffin JM., « HIV viral dynamics », *AIDS*, 1996, 10 Suppl 3, 75-84