



RéPI 73

VIH

NOUS VIEILLIRONS ENSEMBLE

18 février 2009

7 ans après la RéPI « Les séropositifs, bientôt en gériatrie », et presque 20 ans après les premiers traitements, il est temps de refaire le point sur la question – vieillir avec le VIH – au regard des nouvelles recherches et études. Alors qu'avant l'arrivée des trithérapies, la question était surtout de survivre et non de vieillir avec le VIH, celles-ci ont fait la preuve de leur efficacité, mais au prix d'effets indésirables importants parmi lesquels le vieillissement précoce. Cela nous oblige à nous poser des questions comme :

- Peut-on distinguer ce qui est dû au virus de ce qui est dû aux traitements antirétroviraux ?
- Que savons-nous de la toxicité des médicaments pris au long cours sur notre corps ?
- Dans quelle mesure peut-on parler de vieillissement prématuré et quelles en sont les conséquences ?
- Prévenir et dépister : quel suivi médical doit être mis en place ?
- Alors que l'on connaît les troubles cardiovasculaires et osseux, de quelles données dispose-t-on désormais concernant les troubles neurocognitifs et hormonaux qui commencent à émerger ?

Après une introduction générale abordant la triple interaction vieillissement-VIH-traitements et la présentation des données épidémiologiques ; des spécialistes et chercheurs feront le point sur la question du vieillissement précoce dans la perspective de prévenir et de traiter. Enfin, la réflexion s'axera sur deux spécificités : les troubles neurocognitifs et les troubles hormonaux.

InvitéEs

Loïc Desquilbet, chercheur, hôpital Saint-Antoine.

D^r Jacques Gasnault, neurologue, CHU du Kremlin-Bicêtre,

P^r Jacqueline Capeau, médecin biologiste et chercheuse, INSERM, Université de médecine de Saint-Antoine.

VIH

Nous vieillirons ensemble

I. INTRODUCTION

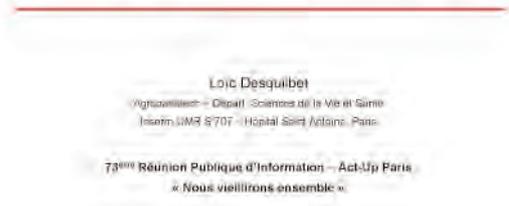
Gordon Tucker

Bonsoir et bienvenue à cette 73^e Réunion Publique d'Information d'Act Up-Paris. Le titre que nous avons choisi ce soir est « VIH : nous vieillirons ensemble ». On avait fait une Répi il y a sept ans, avec le titre un peu provocateur de « Les séropositifs, bientôt en gériatrie ? », si on avait pu revenir en arrière, on n'aurait peut-être pas choisi « VIH : nous vieillirons ensemble » mais « VIH : nous ne vieillirons pas ensemble ». On ne va pas rappeler des mauvais souvenirs. Aujourd'hui nous avons le plaisir d'accueillir trois intervenants d'horizons différents. Nous commencerons avec l'intervention de Loïc Desquilbet, qui est un chercheur qui travaille à l'heure actuelle à l'hôpital Saint-Antoine. Son intervention durera 25 minutes, il traitera très brièvement de l'épidémiologie VIH et vieillissement, et par la suite d'un concept qui est très intéressant, le concept de fragilité, qui n'est pas synonyme avec le concept de vieillissement, je le laisserai développer. Vous aurez l'occasion par la suite de poser des questions. On va faire des tranches de 25 minutes de questions par la suite. Après l'intervention de Loïc Desquilbet, nous aurons directement l'intervention de Jacques Gasnault qui est neurologue au CHU du Kremlin-Bicêtre, qui nous parlera plus particulièrement des troubles neurocognitifs, un sujet d'actualité notamment après les dernières conférences qui ont eu lieu, donc troubles neurocognitifs et vieillissement précoce, et nous enchaînerons, après de nouveau une période de discussion, avec notre troisième intervenante de ce soir, qui est Jacqueline Capeau, est médecin biologiste et chercheurE dans une unité de l'INSERM, à l'université de médecine de Saint-Antoine. Elle passera en revue les autres troubles

neurocognitifs, et surtout elle en profitera pour nous faire un petit bilan des études qui ont été présentées à la dernière Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes (CROI) et qui s'est terminée il y a exactement une semaine. Deux des personnes présentes ce soir y étaient, Jacqueline Capeau et Jacques Gasnault. Voilà, donc sans autre forme de procès, si je puis dire, nous allons commencer cette réunion par l'intervention de Loïc Desquilbet.

II. FRAGILITÉ, VIEILLISSEMENT ET VIH

Fragilité, Vieillissement, et infection VIH



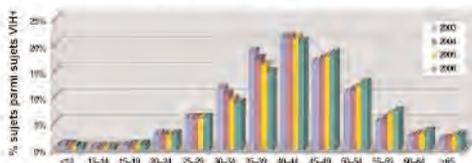
Loïc Desquilbet

Je vous remercie de m'avoir invité ce soir pour vous parler du concept de fragilité qui est probablement très nouveau, qui a été envisagé dans les années 85-90. Je commencerai en fait très rapidement, par quelque chose de descriptif sur l'épidémiologie au niveau des sujets de plus de 50 ans en France et dans le monde. Je présenterai le concept de fragilité et je montrerai qu'il pourrait être adapté à la population affectée par le VIH, et je terminerai cette présentation par des résultats récents, que je mène avec des études américaines sur le lien entre fragilité et réponse aux traitements.

VIH et vieillissement, quelques données épidémiologiques

Modification de la distribution de l'âge chez les sujets VIH+

Aux USA, ↗ du nombre et du % de sujets VIH+ > 50 ans :
20,4% en 2003 contre 26,3% en 2006 (CDC 2007)



En France (FHDI), ↗ du % de sujets VIH+ > 50 ans :
20,1% en 2004 contre 23,6% en 2006 (Rapport Yéni 2008)

Quelques données épidémiologiques : tout d'abord, que ce soit aux USA ou en France, on se rend compte que la part des personnes infectées par le VIH de plus de 50 ans augmente. En 2003, aux Etats-Unis, on avait 20,4% de la population infectée par le VIH qui avait plus de 50 ans contre 26,3% en 2006. Vous avez sur ce diagramme ici la part des sujets infectés par le VIH : par exemple pour les 40-44 ans, vous avez une part importante de personnes infectées par le VIH qui ont entre 40 et 44 ans. Et ce qui est intéressant à voir ici avec les couleurs, c'est de voir entre 2003 et 2006, vous avez ici pour les sujets plus âgés, entre 45, 49, 50, etc., une augmentation de la part des sujets de plus de 50 ans par rapport à la population VIH, avec une diminution en revanche dans les âges plus jeunes.

En France, dans la base hospitalière on retrouve cette même tendance, avec 20,1% de sujets de plus de 50 ans parmi les sujets infectés par le VIH en 2003 contre plus de 23% en 2006. Donc on voit une part de sujets infectés par le VIH de plus de 50 ans qui augmente avec les années, et cela en raison bien sûr du vieillissement dû à l'allongement des durées de vie, grâce aux traitements.

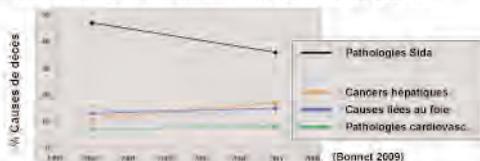
Modification du spectre de la morbidité et des causes de mortalité

↗ des cancers non classant Sida (poumon, systèmes gastro-intestinal et hématologiques, ...) (Bhavan 2008)

↗ de la part des décès non liés au VIH chez des sujets au stade Sida
19,8% des décès en 1999 versus 26,3% en 2004 (Sackoff 2006)

- Evénements cardiovasculaires
- Cancers non classant Sida

Etude française « Mortalité 2005 » – Causes de mortalité des sujets HIV+



Par ailleurs, on observe une augmentation des cancers non-classant sida, principalement cancer du poumon, système gastro-intestinal et hématologique, et, également, la part de décès non-liés au VIH parmi

des sujets en stade sida est en augmentation, comme l'a montré une étude récente, avec 20% en 99 contre 26% en 2004 de la part de décès non-liés au VIH chez les sujets infectés par le VIH. Je vous présente aussi des résultats très récents, qui viennent d'être publiés très récemment dans l'enquête mortalité 2005, où on observe que parmi les sujets infectés par le VIH, les causes de mortalité ont changé dans le sens où les pathologies sida, la part de pathologies sida diminue, en proportion, alors que les cancers hépatiques, les causes liées au foie et les pathologies cardiovasculaires sont en augmentation pour les causes de décès.

Voilà brièvement ce qu'on peut dire sur l'épidémiologie au niveau du VIH des sujets de plus de 50 ans, avec un changement du spectre des morbidités et mortalités avec des pathologies non-associées au VIH qu'on rencontre de plus en plus fréquemment chez les sujets infectés par le VIH, notamment parce qu'ils prennent de l'âge, grâce à l'allongement des durées de vie.

La fragilité

- Vue d'ensemble clinique et physiopathologique -

Je vais maintenant parler du concept de fragilité avec une vue d'ensemble clinique et pathologique, et encore une fois c'est un constat qui est apparu dans le milieu de la gériatrie entre 85 et 90, et qui a des liens que je vais montrer avec le vieillissement.

La définition du concept de fragilité

Le concept clé de la fragilité : de multiple systèmes sont impliqués

- Neuromusculaire
- Endocrinien
- Immunitaire

Définition de la fragilité (Fried 2004)

Etat physiologique de vulnérabilité aux perturbations extérieures accru résultant de dérégulations ou de diminutions des réserves physiologiques de multiple systèmes physiologiques

Les concepts clefs de la fragilité

Ce sont des multi-systèmes qui sont impliqués : on a les systèmes neuromusculaire, endocrinien et immunitaire, tous ces systèmes sont impliqués dans le concept de la fragilité. Une définition consensuelle que l'on peut trouver de la fragilité est la suivante : c'est un état physiologique de vulnérabilité aux perturbations extérieures qui est accru. Cet état physiologique résulte de dérégulations, de diminution des réserves physiologiques des multiples systèmes physiologiques. En fait, ce qu'il faut retenir de cette définition, c'est que c'est un état physiologique de vulnérabilité aux perturbations extérieures, un état de vulnérabilité accru.

Les symptômes de la fragilité

Il y a un consensus pour dire que...

- La fragilité est définie par un ensemble de symptômes
- Non indépendance des symptômes
- Besoin d'un certain nombre de symptômes avant manifestation clinique

Liste de symptômes rencontrés parmi les personnes fragiles (Walston 2006)

- Perte de masse musculaire	- Fragilité osseuse
- Susceptibilité à la chute	- Très faible BMI
- Instabilité de la pression artérielle	- Susceptibilité aux infections
- Diminution du réseau social	- Capacités physiques diminuées
- Modifications des fonctions cognitives	- Symptômes dépressifs

Les symptômes de la fragilité

Il y a un consensus pour dire que la fragilité est définie par un ensemble de symptômes, qu'il n'y a pas indépendance entre ces symptômes, ces symptômes sont dépendants les uns des autres, il faut un certain nombre de ces symptômes, une certaine masse critique de ces symptômes pour qu'il y ait une apparition clinique de la fragilité. Par ailleurs ces symptômes de fragilité ne sont pas spécifiques à la fragilité ; les plus fréquents que l'on rencontre sont par exemple la perte de masse musculaire, la fragilité osseuse, susceptibilité à la chute, très faible masse corporelle, une instabilité de la pression artérielle, une susceptibilité aux infections, diminution du réseau social, capacités physiques diminuées, modifications des fonctions cognitives, et symptômes dépressifs. Ici, encore une fois ça n'est pas parce qu'on a ces symptômes qu'on est fragile, mais parmi les sujets fragiles on rencontre principalement ces symptômes-là.

Comment identifier les individus fragiles ?

Le critère de Fried pour détecter la fragilité (Fried 2001)

- Ce critère explore 5 composants physiques et physiologiques
 - La lenteur (temps pour marcher 5 mètres)
 - La faiblesse (forcé dans le poignet)
 - Perte de poids (rapporté par questionnaire)
 - Faible activité (nbre kcal/semaine - rapporté par questionnaire)
 - Épuisement (rapporté par questionnaire)
- Stade pré-fragile si 1-2 composant(s)
- Stade fragile si ≥ 3 composants

Le critère de Fried est le plus fréquemment utilisé dans les études de fragilité en raison de sa facilité d'implémentation

Une fois qu'on a défini de façon un peu théorique ce concept de fragilité, l'idée est de savoir comment on peut identifier ces sujets fragiles. Il y a eu depuis 90 beaucoup de recherches qui se sont développées sur la fragilité pour essayer d'identifier des sujets fragiles et récemment, il y a deux critères qui ont émergé. Je n'aurai pas le temps de vous présenter le deuxième, mais c'est le critère qui est le plus utilisé aujourd'hui, c'est le critère de Fried. Ce critère explore cinq composantes physiques et physiologiques. La première composante est la lenteur, la deuxième composante, la faiblesse, la troisième est la perte de poids non intentionnelle, la quatrième est la faible

activité physique et la cinquième est l'épuisement. Si un sujet présente au moins trois de ces cinq composantes, il sera considéré comme fragile, s'il en présente une ou deux il sera considéré comme pré-fragile, et il sera considéré comme non-fragile s'il n'en présente aucune.

Biomarqueurs associés à la fragilité

- Marqueurs pro-inflammatoires
 - Cytokine Interleukine 6 (IL-6)
 - Protéine C-reative (CRP)
- Marqueurs de coagulation
 - D-dimer
 - Factor VIII
- Niveaux d'hémoglobine (stade précoce d'anémie)
- Marqueurs hormonaux
 - Hormones de croissance
 - IGF-1 (Insulin-like growth factor-1)
 - DHEA-S

Les bio-marqueurs associés à la fragilité sont les suivants : ce sont principalement des marqueurs pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL-6) qui est majoritairement décrite comme étant associée à la fragilité, et la CRP (Protéine C-reative). Il y a les marqueurs de coagulation, on observe que chez un sujet fragile il y a une augmentation des D-dimer et des facteurs VIII, qu'il y a une diminution des niveaux d'hémoglobine, et au niveau des marqueurs hormonaux, il y a une diminution des hormones de croissance, de l'IGF-1 et de la DHEA. Là encore ce sont des choses qui sont relativement trouvées parmi les sujets fragiles quand on les compare à des sujets non-fragiles.

Fragilité et style de vie

- La sarcopénie (perte de masse musculaire), un composant majeur de la fragilité (Bauer 2008)
- Consommation alimentaire et faible activité physique sont des contributeurs majeurs de la sarcopénie (Morley 2001)
- Le principe du « Use it or lose it » s'applique à la fragilité (Bortz 2002)
 - Perte des composantes fonctionnelles et physiologique du corps humain dès que ces composantes ne sont plus utilisées
 - La faible activité physique / cognitive ⇒ fragilité
- Certaines composantes sociales sont associées à la fragilité (Woo 2005)
 - Facteurs sociaux économiques
 - Facteurs de support social (contact avec les proches, entre-aide, ...)

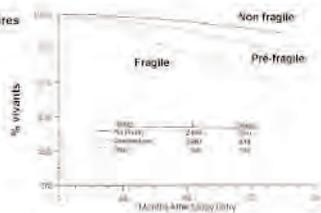
Il y a aussi une dimension importante de la fragilité, c'est le style de vie. En effet la sarcopénie qui est donc la perte de masse musculaire, est un composant majeur de la fragilité. Or, la consommation alimentaire ou la faible activité physique sont des forts contributeurs de la sarcopénie. Donc en ayant une mauvaise ou une faible consommation alimentaire ou une faible activité physique, on a plus de risques d'avoir une perte de

masse musculaire, ce qui peut provoquer par la suite des signes de fragilité avec une vulnérabilité accrue. Le principe du « use it or lose it » est un principe très important, très très intéressant, qui est le principe de si vous n'utilisez pas quelque chose, vous le perdez. Naturellement, quand on n'utilise pas quelque chose, on le perd ; on peut le retrouver dans plein de domaines, et ça se retrouve aussi dans le domaine du corps humain. Cela se retrouve au niveau des composantes fonctionnelles et physiologiques et au niveau de l'activité, qu'elle soit physique ou cognitive. Là encore, il y a des hypothèses selon lesquelles moins on utilise quelque chose, que ce soit au niveau de l'activité physique ou de l'activité cognitive, plus on a des risques d'être fragile par la suite, puisque c'est une chose qui ne sert plus. Par ailleurs, il y a aussi des composantes sociales qui sont importantes dans la fragilité, en particulier des facteurs socio-économiques et des facteurs de support social, comme les contacts avec différentes personnes, les entraides, etc. Le fait de maintenir un réseau social, un tissu social, permet de ralentir l'apparition des signes de fragilité.

La fragilité, un facteur de mauvais pronostic

Chez les personnes âgées, la fragilité est indépendamment associée à une augmentation de risque de

- Hypertension
- Maladies cardiovasculaires
- Chutes
- Hospitalisation
- Institutionnalisation
- Handicap
- Décès



(Fred 2001)

La fragilité est un facteur de mauvais pronostic, il y a de nombreuses études chez les plus de 50 ans qui ont montré qu'à niveau égal pour toutes autres variables, la fragilité est un facteur de risque d'hypertension, de maladies cardiovasculaires, de chutes, d'hospitalisation, d'institutionnalisation, de handicap et de décès. Vous avez à votre droite des courbes de survie, ce sont des pourcentages de sujets encore vivants, et vous voyez que parmi les sujets fragiles, on a de moins en moins. La proportion de sujets encore vivants au cours des années diminue beaucoup plus fortement que lorsque l'on n'est pas fragile, où la proportion des sujets encore vivants diminue faiblement. Le facteur de fragilité est donc un facteur de risque de décès, en plus de tous les autres facteurs dont je vais parler ici.

Il y a un lien entre fragilité et vieillissement, déjà en 54 il était intéressant de lire ce papier qui décrivait un « aging syndrome » avec des termes qui aujourd'hui sont utilisés pour décrire la fragilité. Il y a des caractéristiques communes entre fragilité et

Viellissement et fragilité (1)

- In 1954, Perlman décrivait un « aging syndrome » en utilisant des termes qui aujourd'hui décrivent la fragilité (Perlman 1954)

- Caractéristiques communes entre fragilité et vieillissement

- Les individus fragiles sont plus en moyenne plus âgés que les individus non fragiles
- ↓ des réserves physiologiques et fonctionnelles
- ↓ de la fonction de chaque organe
- Perte de complexité des systèmes, ce qui les rend plus vulnérables aux perturbations extérieures (Lipsitz 2004)

- Cependant, « fragilité » et « vieillissement » ne sont pas totalement synonymes

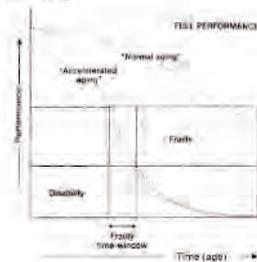
- Toutes les personnes âgées ne sont pas fragiles
- De jeunes personnes peuvent être fragiles (par ex, personnes VIH+)

viellissement. Tout d'abord les sujets fragiles sont en moyenne plus âgés que les sujets non-fragiles, et dans les deux cas on constate la diminution des réserves physiologiques et fonctionnelles, la diminution de la fonction de chaque organe. Par ailleurs on peut montrer qu'il y a une perte de complexité des systèmes, on ne va pas rentrer là-dedans mais c'est un sujet de recherche en ce moment très en vogue et qui est très intéressant, sur ce fait : que ce soit au niveau du vieillissement ou de la fragilité, on a une diminution de la complexité de chaque système du corps humain, qui font que le corps humain va être moins capable de réagir à des perturbations extérieures, si ces perturbations extérieures arrivent.

Cependant fragilité et vieillissement ne sont pas complètement synonymes, dans la mesure où il y a des personnes âgées qui ne sont pas considérées comme fragiles, et des personnes jeunes qui peuvent présenter des signes de fragilité, en particulier des sujets infectés par le VIH.

Viellissement et fragilité (2)

- La fragilité peut correspondre à un stade clinique le long d'un axe de performance, atteint à différents âges en fonction de sa propre dynamique de vieillissement (Ferrucci 2002)



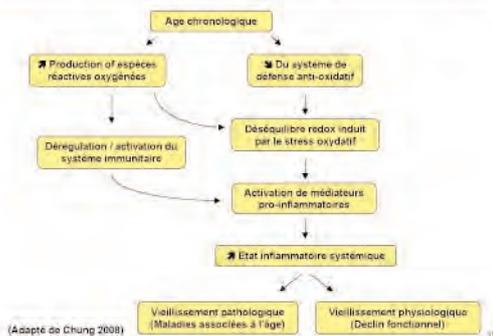
La fragilité peut correspondre à un stade clinique le long d'un axe de performance physique, et ici on peut voir deux courbes, une courbe de vieillissement normal et une courbe de vieillissement accéléré, avec le stade de fragilité que vous avez ici. Lors d'un vieillissement normal on atteint, à des âges plus élevés, le seuil de fragilité alors que si on a une accélération du vieillissement, on atteint plus rapidement ce seuil de fragilité.

Inflammation chronique et maladies associées à l'âge

- En 1993, l'IL-6 a été décrite comme la « cytokine des gérontologues » (Ershler 1993)
- L'inflammation chronique est un phénomène rencontré dans de nombreuses maladies associées à l'âge (Chung 2008)
 - Athérosclérose
 - Arthrite
 - Cancer
 - Diabète
 - Ostéoporose
 - Démences
 - Maladies vasculaires
 - Syndrome métabolique

Par rapport aux maladies associées à l'âge, il a été fréquemment retrouvé qu'une inflammation chronique est un phénomène rencontré dans de nombreuses maladies associées à l'âge. En 93, Ershler a écrit que l'IL-6, donc l'interleukine 6, qui est un marqueur pro-inflammatoire, est décrit comme la « cytokine des gérontologues », mais par ailleurs on peut trouver que l'inflammation chronique pouvait être rencontrée dans de nombreuses maladies associées à l'âge, comme l'athérosclérose, l'arthrite, le cancer, les diabètes, l'ostéoporose, les démences, les maladies vasculaires, et le syndrome métabolique. Avec toutes ces choses-là que l'on rencontre de plus en plus au fur et à mesure que le sujet prend de l'âge, on retrouve par ailleurs une inflammation chronique.

Rôle de l'inflammation dans le processus de vieillissement



Je vais vous présenter le rôle de l'inflammation dans le processus de vieillissement, c'est ce qu'on appelle l'inflamm-aging, qui est une hypothèse selon laquelle, avec l'âge, on a une activation des marqueurs pro-inflammatoires qui va provoquer les maladies associées au vieillissement. Sans rentrer dans les détails, on part de l'âge chronologique, et au fur et à mesure que l'âge chronologique augmente, on a une production des espèces réactives oxygénées, et par ailleurs une diminution du système de défense anti-oxydatif. Ces deux choses vont conduire à un déséquilibre redox, et à une dérégulation/activation du système immunitaire. Cela va entraîner une activation des marqueurs pro-inflammatoires qui va entraîner un état inflammatoire

systémique. Cet état inflammatoire systémique va provoquer un vieillissement pathologique et un vieillissement physiologique, pathologique pour les maladies qui sont associées à l'âge et physiologiques en ce qui concerne le déclin fonctionnel. C'est une hypothèse qui a été décrite à partir de la fin des années 90, il s'agit de la notion que les manifestations du vieillissement ont un fort lien avec le statut inflammatoire dans le corps.

Fragilité et VIH

Je vous ai présenté rapidement le concept de fragilité et son lien avec le vieillissement, je vais maintenant parler rapidement des liens qu'il peut y avoir avec l'infection par le VIH.

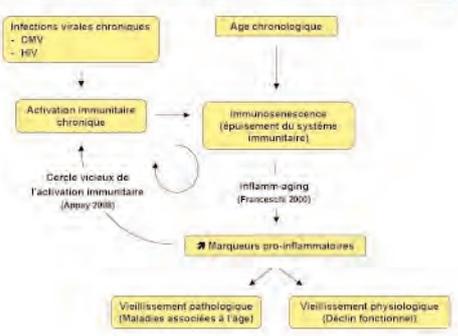
Caractéristiques communes entre VIH et vieillissement

- Au niveau biologique (Efros 2002, Agay 2001)
 - Dysfonctionnement des cellules B du système immunitaire
 - involution du thymus
 - ↓ CD8+CD28-
 - Longueur des télomères diminuée
 - ↑ Marqueurs pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , IL-1, CRP)
 - ↑ Marqueurs de coagulation (Factor VIII, D-dimer) *
- Niveau clinique:
 - ↓ Densité minérale osseuse *
 - Détérioration des fonctions cognitives
 - Sarcopénie
 - Maladies associées à l'âge chez de « jeunes » sujets VIH *
- * Traitements par HAART pouvant être aussi impliqués

On peut trouver des caractéristiques communes entre le VIH et le vieillissement. Au niveau biologique, on retrouve dans les deux cas un dysfonctionnement des cellules du système immunitaire, une involution du thymus, une augmentation de cellules CD8+CD28- (ce sont des marqueurs d'immuno-sénescence, donc l'état de sénescence du système immunitaire), une longueur des télomères qui est diminuée, une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires, une augmentation des marqueurs de coagulation. Ces choses-là, biologiques, sont retrouvées tant au niveau de l'infection par le VIH que chez des sujets non-infectés, mais plus âgés. Par ailleurs, au niveau clinique, on observe aussi dans les deux cas une diminution de la densité minérale osseuse, une détérioration des fonctions cognitives, la sarcopénie (qui est donc la fonte de la masse musculaire), et les maladies associées à l'âge chez de jeunes sujets infectés par le VIH..

J'ai mis des étoiles au niveau des marqueurs de coagulation, au niveau de la densité minérale osseuse ; nous ne savons pas encore aujourd'hui de façon claire si c'est l'infection par le VIH elle-même qui entraîne ces manifestations-là ou si les traitements sont impliqués. Il est fort possible pour la densité minérale osseuse que les traitements soient impliqués, mais pas uniquement. Il y a encore des débats par rapport à ça.

Infections chroniques : un modèle d'accélération du vieillissement ?



La question qu'on peut se poser c'est si les infections chroniques ne peuvent pas être un modèle d'accélération du vieillissement. Je vous ai montré tout à l'heure le schéma selon lequel l'âge chronologique conduit à des manifestations associées à l'âge par le biais d'un inflamm-aging, mais on peut se rendre compte qu'avec les infections virales chroniques, telles que le cytomégalovirus ou l'infection par le VIH, on peut avoir ces mêmes apparitions-là. En l'occurrence, donc, les infections virales chroniques qui sont constamment dans le corps humain, vont entraîner une activation immunitaire chronique, qui va entraîner le phénomène d'immuno-sénescence. Ce phénomène d'immuno-sénescence va entraîner une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires chez les sujets infectés comme chez les sujets non-infectés, et ce qui a été montré c'est que cette augmentation des marqueurs pro-inflammatoires va entraîner une activation du système immunitaire chronique. Ce schéma-là permet de se rendre compte qu'en plus de l'âge chronologique, les infections chroniques type CMV ou VIH peuvent accélérer le processus de vieillissement ou en tout cas se rajouter à un processus qui est déjà là, qui est tout simplement l'âge chronologique.

Hypothèses d'étude de la fragilité chez les sujets HIV+

- Hypothèse selon laquelle l'« inflamm-aging » conduirait à la fragilité et aux maladies associées à l'âge (Franceschi 2007, De Martinis 2006)
- Association entre infection chronique à CMV et le syndrome de fragilité (Schmitt 2005)
- L'augmentation des marqueurs inflammatoires et de coagulation chez les sujets VIH+ pourrait conduire à la fragilité (Efros 2008, Appay 2008)
- Réseau social et la présence de symptômes dépressifs sont observés chez les sujets VIH+ et pourraient conduire à une diminution des activités physiques et/ou cognitives → fragilité
- Certaines molécules HAART entraînent dans les adipocytes...
 - Production d'espèces réactives oxygénées
 - Marqueurs pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6) (Lagathu 2007)

Les hypothèses d'étude de la fragilité chez les personnes infectées par le VIH ont été décrites récemment dans la littérature. Concernant l'hypothèse selon laquelle l'inflamm-aging conduirait à la fragilité, il a été retrouvé et y a trois ou quatre ans que les sujets ayant le CMV étaient plus fréquemment fragiles que les sujets qui n'avaient pas

le CMV, par ailleurs l'augmentation de marqueurs pro-inflammatoires ou de coagulation pourrait entraîner des signes de fragilité chez les personnes infectées par le VIH (deux études qui ont décrit ça il n'y a pas très longtemps). Par ailleurs la diminution du réseau social et la présence de symptômes dépressifs que l'on observe chez les sujets infectés par le VIH pourraient conduire à une diminution des activités physiques et/ou cognitives, et cela pourrait entraîner une augmentation des signes de fragilité, il y a aussi cette dimension sociale qu'il ne faut vraiment pas négliger. Enfin, et je pense que Jacqueline va en parler tout à l'heure, certaines molécules HAART peuvent entraîner dans les adipocytes une augmentation de la production d'espèces réactives oxygénées qui sont impliquées dans le processus de vieillissement normal, et une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires.

Impact de la fragilité sur la réponse aux HAART en termes de survenue de Sida ou décès

Je vous ai présenté le lien « théorique » entre VIH, vieillissement et fragilité. Je vais vous maintenant présenter rapidement une étude que nous avons menée aux Etats-Unis sur l'impact de la fragilité, sur la réponse aux traitements antirétroviraux, en termes de délais vers un sida ou un décès.

Objectif et Méthodes (1)

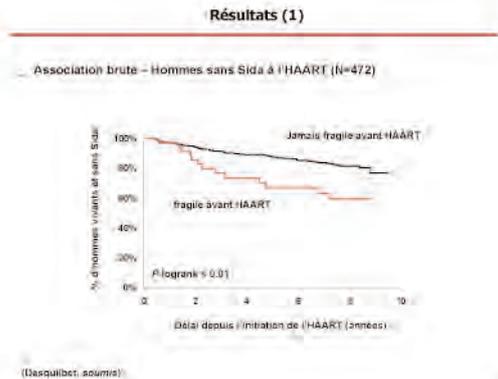
- **Objectif**
 - Savoir si la manifestation de signes de fragilité avant l'initiation d'une HAART a un impact sur la survenue d'un Sida ou d'un décès après initiation
- **Population et période d'étude**
 - 595 hommes VIH+ de la Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) qui ont commencé une HAART avec une date connue à \pm 6 mois
 - Suivi : depuis l'initiation de l'HAART
- Utilisation de questionnaires pour définir un phénotype de fragilité à chaque visite durant les 3 ans précédant la mise sous HAART

L'objectif était de savoir si les manifestations de signes de fragilité au moment d'initier un traitement par HAART étaient prédictives et ce qui allait se passer par la suite en termes de sida ou de décès. Pour cela on a sélectionné des sujets infectés par le VIH d'une cohorte américaine qui est la cohorte MACS, et donc on a utilisé des questionnaires pour définir un phénotype de fragilité.

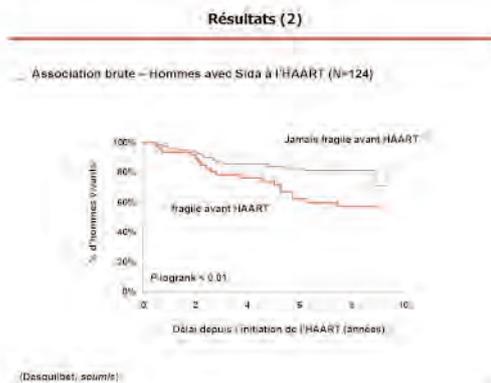
Objectif et Méthodes (2)

- Analyses stratifiées selon la présence d'un Sida à l'initiation de l'HAART
 - Sujets sans Sida à l'initiation de l'HAART (N=472)
 - Evénement = Sida / décès
 - Sujets avec Sida à l'initiation de l'HAART (N=124)
 - Evénement = décès
- Prise en compte de...
 - Age
 - Niveau d'éducation
 - Origine ethnique
 - Naïvité T-CD4 durant les 3 ans précédant l'HAART
 - Max de HIV RNA durant les 3 ans précédant l'HAART

Rapidement, sur les méthodes, on a travaillé sur deux populations différentes, une population qui n'avait pas le sida au moment d'initier un traitement, et une deuxième population qui avait le sida au moment d'initier un traitement. On a pris en compte l'âge, le niveau d'éducation, l'origine ethnique, le minimum de CD4 avant l'initiation au traitement et le maximum de charge virale avant le traitement.



Ce qu'on a observé tout d'abord, ce sont des analyses de survie, c'est-à-dire les délais depuis l'initiation d'un traitement (T0), et donc c'est le nombre d'années en abscisse depuis l'initiation au traitement et en ordonnées le pourcentage de sujets qui n'avaient pas un sida, et qui n'étaient pas décédés. On observe que les sujets qui étaient fragiles au moment d'initier un traitement avaient plus de risques d'avoir un sida ou de décéder au cours du temps (la courbe en rouge) par rapport aux sujets qui n'étaient pas fragiles avant un traitement.



On retrouve la même chose chez les sujets qui avaient un sida à l'initiation du traitement, où là, l'événement était simplement de décéder. On observe là encore que les sujets qui étaient fragiles à l'initiation au traitement, c'est-à-dire les sujets qui avaient un sida et qui étaient fragiles à l'initiation au traitement, ont plus un risque de décéder après mise sous traitement, par rapport aux sujets qui ne présentaient pas de signes de fragilité.

Résultats (3)

Associations ajustées

Exposition à l'HAART	Sans Sida (N=472)		Avec Sida (N=124)	
	aHR (95% CI)	P-value	aHR (95% CI)	P-value
Niveau d'éducation ≥ collège	1.01 (0.64 - 1.62)	0.98	0.87 (0.42 - 1.78)	0.70
Origine ethnique = White non-Hispanic	1.22 (0.65 - 2.26)	0.45	0.64 (0.24 - 1.71)	0.38
Âge (x10 ans)	1.43 (1.02 - 1.99)	0.03	1.31 (0.77 - 2.22)	0.33
Nadir T-CD4+ (x100 cellules/mm ³)	0.85 (0.72 - 1.00)	0.05	0.94 (0.73 - 1.20)	0.61
Pla HIV RNA (x1 log ₁₀ copies/mL)	2.08 (1.35 - 3.21)	< 0.01	1.31 (0.71 - 2.42)	0.38
% de visites avec fragilité (x25%)	1.35 (1.01 - 1.80)	0.04	1.83 (1.25 - 2.63)	< 0.01

(Desquilbet, soumis)

Quand on tient compte de tous les facteurs, on retrouve un effet significatif, que ce soit chez des sujets non-sida ou des sujets sida à l'initiation du traitement, donc, un effet significatif des signes de fragilité sur le risque de décès ou d'avoir un sida. Voilà pour les résultats.

Perspectives

- Etudier les mécanismes d'apparition de la fragilité chez les sujets VIH+
- Biomarqueurs de fragilité chez les sujets VIH+ ?
- Troubles neurocognitifs précèdent ou suivent l'apparition de signes de fragilité ?
- Evaluer l'impact des traitements sur la fragilité
 - Les HAART ralentissent-elles le processus conduisant à la fragilité ?
 - Impact des molécules, de la durée d'exposition ?
- Penser aux stratégies pour ralentir la manifestation de la fragilité chez les sujets VIH+

(Desquilbet, soumis)

Les perspectives, ce qu'il reste aujourd'hui, ce sur quoi il faut travailler encore, c'est étudier les mécanismes d'apparition de la fragilité chez les sujets infectés par le VIH, quels sont les biomarqueurs de fragilité chez les sujets infectés, savoir si les troubles neurocognitifs précèdent ou suivent l'apparition de signes de fragilité. Et ensuite, par rapport aux traitements, ils'agit d'évaluer l'impact des traitements sur la fragilité : est-ce que les HAART ralentissent le processus conduisant à la fragilité ? Ca n'est pas évident. Ensuite, est-ce qu'il y a un impact des molécules, ou de la durée d'exposition au traitement? Et enfin, il faut penser aux stratégies pour ralentir la manifestation des signes de fragilité. Voilà, je vous remercie.

Merci de votre attention !

[Applaudissements]

III. QUESTIONS DE LA SALLE

Gordon Tucker

Quand vous parliez des biomarqueurs à chercher chez les personnes séropositives, est-ce que ça veut

dire qu'*a priori* ils seraient différents des autres personnes ?

Loïc Desquilbet

A priori, ils ne seraient pas différents. Ce modèle de marqueurs, on le retrouve chez les sujets non-infectés. L'infection et/ou les traitements pourraient augmenter la production de ces marqueurs-là. Il faudrait donc voir si ce sont des marqueurs identiques à ceux qu'on retrouve chez des sujets non-infectés. *A priori* ça pourrait être des marqueurs identiques, mais en quantité plus élevée, parce que justement il y a l'infection et/ou les traitements. Voilà, pour l'instant ce sont les pistes, regarder les marqueurs chez les sujets infectés, regarder si on retrouve les mêmes chez les sujets non-infectés.

Gordon Tucker

Et pour faire cela, ça peut se faire en routine ou c'est en laboratoire, au niveau expérimental ?

Loïc Desquilbet

Parmi les choses qui sont faites en routine, ce qu'on a déjà observé c'est un lien entre le taux de CD4 et les marqueurs de fragilité, on observe que quand un sujet a au dessus de 400 CD4, le taux de CD4 a peu d'influence sur les signes de fragilité, mais en revanche dès qu'on descend en dessous de 400 CD4, on observe un fort lien avec la fragilité. Donc ça c'est quelque chose qui est mesuré en routine. Maintenant, les autres marqueurs auxquels on pense, ce sont des choses qui sont moins faites en routine, qui sont faites en laboratoire, je veux parler des marqueurs inflammatoires ou de marqueurs d'immuno-sénescence par exemple qui sont pour l'instant pas faits en routine.

Question de la salle

Est-ce que vous pourriez nous dire un petit peu les programmes de l'ANRS sur cette problématique fragilité et vieillissement, il y a de grandes cohortes de suivi, sous traitement ou en général, comment votre problématique pourrait être un peu suivie ? Qu'est-ce que fait l'ANRS sur ce sujet ?

Loïc Desquilbet

Alors, plusieurs choses. La première : il y a déjà depuis un an je pense un groupe VIH et vieillissement qui s'est constitué à l'ANRS dont Jacqueline Capeau est la présidente, il y a des réunions tous les deux mois, environ. On y parle de l'avancée des projets qui peuvent être déposés. Ensuite il y a l'étude ANRS Cogloc qui évalue aujourd'hui des performances fonctionnelles et les troubles neurocognitifs, il y a des choses qui se font à Bordeaux dans l'unité Cogloc-ANRS. Par ailleurs à Saint-Antoine on étudie la fragilité, avec des sujets infectés et des sujets non-infectés, avec parmi les sujets infectés des sujets sous traitement et des sujets sans traitement. On a donc au moins Cogloc, et à Saint-Antoine cette étude qui évalue la fragilité, et on est en train de

réfléchir si on ne peut pas proposer d'autres équipes pour les monter.

Gordon Tucker

Comment ça se passe en pratique l'évaluation de la fragilité ?

Loïc Desquilbet

Ca prend en moyenne quinze minutes pour déterminer sur un sujet est fragile, d'après l'expérience de Saint-Antoine, en tout cas on a des données pour déterminer s'il est fragile ou pas. Les cinq composantes sont : la lenteur, qui consiste à demander à un sujet de marcher à son rythme usuel, sur une longueur de 5 ou de 10 mètres, et par rapport à des données qui ont déjà été publiées, on peut déterminer s'il est plus lent que la normale ou pas, donc. On a déjà des repères par rapport à ça. Une autre composante est la faiblesse, et là ça se mesure à la force du poignet, là encore c'est une donnée qualitative, on demande au sujet de serrer le dynamomètre et en fonction de la force qu'il a dans le poignet on arrive à savoir s'il est fragile ou pas sur cette partie faiblesse. Il y a ensuite la perte de poids non-intentionnelle, le niveau d'activité physique et l'épuisement. Ce sont des choses qui sont recueillies par auto-questionnaires. Pour l'activité physique c'est 7 questions, l'épuisement c'est 2 questions, et la perte intentionnelle de poids c'est une seule question.

Christophe Martet

Ce que vous présentez est très intéressant, mais vous ne considérez que les hommes ! Est-ce que vous avez une idée des différences chez les sujets séropositifs entre les femmes et les hommes ? Est-ce que vous pouvez nous en dire un peu plus là-dessus ?

Loïc Desquilbet

Malheureusement, non. Une des limites de cette étude, l'étude américaine, est qu'elle ne regroupe que des hommes homosexuels ou bisexuels. Dans cette même équipe, mais on n'a pas eu les résultats pour l'instant, il y a une cohorte femmes chez qui on va évaluer la fragilité, mais les résultats ne sont pas encore sortis, et je ne les ai pas. Mais c'est vrai que c'est très important d'évaluer ça, partout.

Jacqueline Capeau

Tu nous as parlé de la cohorte MACS et tu as comparé la survenue d'événements de gravité en fonction du statut fragile à l'entrée dans la cohorte. Maintenant ce qui serait très intéressant, ce serait de savoir ce qu'il en est des patients qui sont depuis pas mal d'années sous traitement antirétroviral efficace, et est-ce que chez ces patients on trouve une fragilité en prévalence supérieure à une population du même âge.

Loïc Desquilbet

Ce sont les prochaines recherches qu'on va mener. Les résultats que je n'ai pas présentés jusqu'ici, au

sein d'une population infectée par le VIH, consiste à voir qu'entre avant 96 et après 96, toutes choses égales par ailleurs, il y avait une diminution des signes de fragilité. Désormais il y a un effet traitement, que l'on n'a pas encore regardé, c'est dans le prochain mois que nous allons faire cela, de regarder avec le groupe contrôle puisque cette cohorte-là a des sujets non-infectés. Mais je n'ai pas encore la réponse.

Gordon Tucker

La fragilité peut être réversible ?

Loïc Desquilbet

La fragilité peut être réversible, effectivement, tout dépend du stade auquel on est. C'est-à-dire que, si on est au début du stade de fragilité, ça peut être réversible, vraiment quand on arrive au stade de fragilité, quand on commence à arriver autour de cette limite. C'est un stade qui peut encore être réversible en augmentant notre activité physique et/ou cognitive. A ce niveau-là, on peut « perdre » cet état. Maintenant, à des degrés plus importants, quand on a les cinq composantes parmi les cinq, là on est considéré comme très fragile et là c'est beaucoup plus compliqué d'arriver à une réversibilité.

Question de la salle

Certains parmi nous bénéficient ou bénéficiaient de ce qu'on appelle l'aide à domicile. Maintenant avec les trithérapies, les signes de maladie « visibles » s'estompent, et très souvent on nous refuse maintenant nos dossiers, on n'a plus l'aide à domicile, mais nous on sent une immense fragilité et fatigue à cause de tas d'années de traitements. On ne peut pas le quantifier ni le prouver. Vous croyez que ce type de consultations pourrait nous fournir des éléments pour défendre nos dossiers, quand on sait très bien que c'est une logique comptable qui a fait arrêter l'aide à domicile à plein de personnes ?

Loïc Desquilbet

Alors effectivement, la fragilité n'est pas une pathologie en elle-même, jusqu'à maintenant elle n'est pas reconnue comme telle. Mais si au fur et à mesure des recherches, on arrive à montrer que la fragilité est un marqueur important du vieillissement, si ça peut passer dans des recommandations, par exemple du Rapport Yéni, en 2010, 2012, 2014, à ce moment-là ce seront des tests, les tests fonctionnels dont j'ai parlé, ce sont des choses qui sont faites rapidement. Un test rapide de performances fonctionnelles ou de fragilité pourrait permettre d'avoir des justifications cliniques de prise en charge, ce qui actuellement n'est pas le cas.

Question de la salle

Vous mesurez la fragilité à partir de quel âge ?

Loïc Desquilbet

Dans les études que j'ai présentées, les sujets infectés par le VIH commençaient à 20-25 ans, et

c'était avant 96, avant l'arrivée des traitements, donc il y avait des signes de fragilité chez des sujets jeunes, avec un lien fort entre durée de l'infection par le VIH et prévalence ou proportion de sujets fragiles. Ce sont des signes qui peuvent arriver chez des sujets jeunes, en tout cas c'est ce qu'on avait observé, avant 96. Dans la population générale, population non-infectée, la fragilité n'est pour l'instant pas étudiée chez les sujets de moins de 65 ans. C'est une recherche de gériatrie, et en gériatrie, je pense pouvoir dire qu'on regarde peu les sujets de moins de 65 ans.

Marek Korzec

Je suis séropositif et j'essaie de voir à quoi ça pourrait me servir. Je sais que ça n'est pas tout à fait le propos de votre présentation, mais quand je regarde, je me dis qu'il y a un certain nombre de choses sur lesquelles je ne peux pas agir, mon avenir de CD4, c'est du passé, je ne peux pas agir dessus ; mais quand je regarde tout le reste, en gros, ce qui transparaît dans votre étude c'est que non seulement il faut avoir des activités physiques, non seulement il faut se servir de son cerveau, non seulement il faut se battre pour avoir des réparations, pour améliorer son statut. Donc en gros, ce dont il s'agirait, c'est d'intervenir sur tous les fronts à la fois, n'est-ce pas ? C'est en gros cela, le message ?

Loïc Desquilbet

De façon très générale, et là on sort complètement de l'infection par le VIH, le principe, l'idée du vieillissement, c'est que c'est une diminution des réserves fonctionnelles au niveau de tous les systèmes du corps humain. C'est-à-dire que ça n'est pas simplement un système qui commence à défaillir, mais c'est globalement des systèmes qui commencent à de moins en moins bien marcher. Pour ralentir – et encore une fois là je parle pour les sujets non-infectés par le VIH – ces processus-là, c'est effectivement au niveau global, au niveau systémique, qu'il faut agir pour ralentir les processus de vieillissement. Il s'agit d'une activité physique et cognitive, c'est globalement de « relancer » une machine qui commence à être de moins en moins utilisée parce qu'on se sent moins bien de l'utiliser. Et je dirais que ce serait exactement pareil dans le cadre de l'infection par le VIH, c'est vrai – enfin c'est mon opinion – que ça n'est pas en agissant localement qu'on va pouvoir améliorer beaucoup de choses, c'est en agissant sur plein de fronts à la fois.

Question de la salle

Lors de l'annonce de la séropositivité, pourquoi les médecins ne proposent pas obligatoirement, de manière individuelle et adaptée à l'individu même, une stratégie anti-oxydante, dès le départ, avant de proposer les antirétroviraux, c'est-à-dire dans le stade asymptomatique, et justement d'évaluer la fragilité de la personne à partir de maintenant pour les patients à venir, évaluer cette fragilité face à la maladie, afin d'anticiper son devenir et son histoire et

afin justement de mieux prescrire les antirétroviraux, soit tôt, soit plus tard, en fonction de la fragilité de la personne, et surtout en tenir compte.

Loïc Desquilbet

Je pense, Jacqueline, que tu as répondu à la première partie de la question par rapport aux antioxydants ? Je répondrai à la deuxième partie de la question.

Jacqueline Capeau

C'est une question très difficile. C'est vrai qu'en théorie on aimerait vraiment, on voit bien que l'infection et certains traitements antirétroviraux ajoutent un stress oxydant. Donc l'idéal ce serait de dire on va mettre des molécules anti-oxydantes, pour prévenir ce stress oxydant, qui appartient au vieillissement normal comme l'a très bien montré Loïc. Chez les patients VIH, les traitements antioxydants n'ont pas fait l'objet d'études, je sais que beaucoup de patients les prennent, parce qu'ils pensent que c'est mieux comme ça, ça n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études, en tout cas aucune des études qui a été faite n'a donné vraiment des résultats positifs. Par contre, dans la population générale il y a eu d'énormes études sur les stratégies anti-oxydantes. Les résultats ont été dans l'ensemble décevants (toutes les vitamines, C, etc.) Pour l'instant, il n'y a pas de molécule anti-oxydante donnée par voie orale qui permet de reverser le stress oxydant, que ça soit au niveau du cœur, de l'artère, du rein, de l'os, du cerveau. Donc l'idée c'est que possiblement, chez des patients extrêmement à risque, par exemple qui ont une artère fragile, une adipo-sclérose, on pourrait, dans des populations ciblées, donner une stratégie anti-oxydante. Mais pour l'instant, dans l'arsenal thérapeutique, on n'a pas trouvé d'antioxydant qui avait une vraie efficacité. On est donc encore dans l'attente de thérapeutique adapté, parce qu'on est sûr que le stress oxydant a un rôle très délétère, mais pour l'instant on n'a aucun comprimé qui permet de vraiment reverser le stress oxydant. Il y a eu pas mal de stratégie avec des vitamines qui ont été données dans la population générale, et c'est très décevant.

Loïc Desquilbet

Pour répondre à la deuxième partie de la question, d'évaluer la fragilité chez les sujets infectés par le VIH, c'est quelque chose de très, très, très récent. Il va falloir des papiers, il va falloir qu'on publie et qu'on sorte de plus en plus de papiers pour que ça puisse être accepté. Encore une fois on est dans la recherche à ce niveau-là. J'y crois, bien sûr, parce que je travaille dessus, mais ça ne va pas venir si vite, ça ne va pas être si rapide que cela, il va falloir convaincre, il va falloir que des papiers sortent pour que ça puisse arriver en pratique clinique.

Marek Korzec

Avec le VIH et le traitement, ça se passe en deux temps. D'abord il y a eu le début du traitement en 96,

j'ai fait partie d'une étude, je pesais genre, genre très peu. Avant l'étude je pesais très peu, après je pesais beaucoup plus, trois mois après l'étude je pesais trois fois rien. La seule chose qui est restée, c'est l'énergie. Donc j'ai tendance à penser qu'il y a peut-être des stratégies qui permettent d'une manière généraliste d'améliorer le corps, bien que les problèmes de poids soient revenus, bien que la molécule ne soit pas arrivée sur le marché. Ce qu'on voyait par exemple c'était des gens qui avaient des diarrhées, qui se sont départies. Il y avait tout un tas de choses qui se sont passées qui faisaient qu'à la fin de l'étude, on était beaucoup plus fonctionnels. Il s'agirait donc de voir ce que cette molécule pourrait faire, parce qu'un des facteurs que vous regardez, effectivement, c'était la baisse de la décroissance.

Loïc Desquilbet

Je ne connais pas la molécule dont vous parlez, mais cette notion d'énergie, est pour moi fondamentale, dans le sens où, si on arrive à garder de l'énergie, à marqueurs biologiques et physiologiques égaux, cela permet de ralentir un certain nombre de choses.

Marek Korzec

On se fait un peu de science-fiction, on y va ? Je regardais comment je pouvais reproduire ça à nouveau, je me disais si je regardais ce qui se passait chez les personnes de troisième âge comme mon papa. Ils sont collés sous des stratégies classiques, des protéines, des compléments alimentaires ; il allait mieux. Je regardais un peu ce que ça fait, ça augmente leur non-décroissance, leur métabolisme et tout et tout. Je me suis collé sous le même truc, et ça va mieux aussi. Peut-être qu'avec des stratégies alimentaires adaptées à des personnes du troisième âge, notamment améliorer la quantité de protéines assimilables par les séropos et tout et tout, on peut peut-être améliorer ces choses-là ? Et apparemment ça a marché sur mon papa, ça peut marcher sur moi.

Loïc Desquilbet

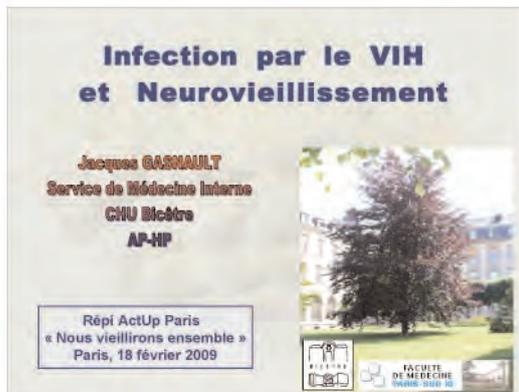
Par rapport à ces compléments alimentaires, c'est assez controversé dans la littérature, c'est-à-dire qu'il y a une étude qui est parue il y a assez longtemps, en 95, où il y avait trois bras, un bras avec aucune intervention, un bras avec intervention avec exercice physique, un autre avec exercice physique plus compléments alimentaire et un quatrième avec compléments alimentaires seuls. Et effectivement le complément nutritionnel seul ne marchait pas, en tout cas ne permettait pas de rendre moins fragiles les sujets qui étaient fragiles ; mais quand il y avait une activité physique avec en plus des compléments nutritionnels, là on avait observé un effet. Mais encore une fois ça ne marche pas toujours, c'est ce que disait Jacqueline tout à l'heure, c'est-à-dire qu'agir localement ça ne marche pas forcément tout le temps. Donc bon, ça n'est pas si évident que ça, même si ça a pu marcher pour vous.

Gordon Tucker

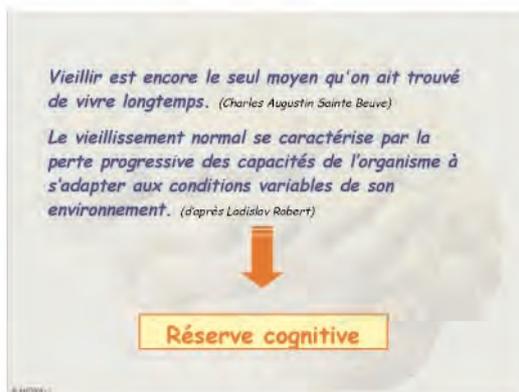
S'il n'y a pas d'autres questions pour l'instant on pourra y revenir en débat final ; on va passer au deuxième intervenant de ce soir, le professeur Jacques Gasnault, qui va nous parler de choses qui ne sont pas forcément réjouissantes, puisqu'il s'agit de troubles neurocognitifs, en rapport avec l'infection VIH et le vieillissement précoce.

IV. TROUBLES NEURO-COGNITIFS, VIH ET VIEILLISSEMENT PRÉCOCE

Jacques Gasnault

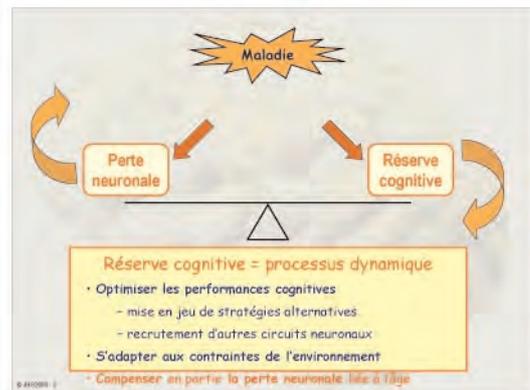


D'abord je vous remercie de m'avoir invité, ça n'est pas la première fois que je viens et c'est toujours un plaisir. Je vais vous parler ce soir un peu des problèmes autour du neuro-vieillissement et particulièrement des troubles cognitifs. On peut dire que c'est un problème qui concerne une grande partie de la population vieillissante. On va donc partir justement de ce que ça représente dans la population générale, établir quelques petits concepts, et après on ira un peu vers le VIH et donc le vieillissement au cours du VIH.



Un petit peu de philosophie pour commencer : deux citations : « vieillir, c'est encore le seul moyen qu'on ait trouvé de vivre longtemps » et je trouve que c'est une remarque qui est pleine de bon sens, et puis,

pour introduire un peu la suite, « le vieillissement normal se caractérise par la perte progressive des capacités de l'organisme à s'adapter aux conditions variables de son environnement ». On va voir que c'est un point très important autour des fonctions cognitives, et ça va permettre d'introduire ce qu'on appelle la réserve cognitive, et évidemment la réserve cognitive c'est quelque chose qui nous permet de nous différencier les uns des autres parce qu'on n'a pas tous la même réserve cognitive, et pourtant c'est un concept très important pour résister aux effets du vieillissement ou des pathologies associées.



Il n'est qu'un équilibre, d'une certaine façon, comme c'est présenté sur cette diapositive (je suis désolé, c'est parti un peu dans tous les sens), entre les agressions cérébrales qui vont déterminer une perte des neurones, et la réserve cognitive qui va permettre de résister aux effets de cette perte neuronale. Il faut l'envisager comme un processus qui va permettre d'optimiser la performance cognitive, en mettant en jeu d'autres processus cognitifs alternatifs, quand une voie ne fonctionne pas bien, on s'adapte et on arrive à améliorer le fonctionnement, c'est le principe de l'adaptation, de valoriser des circuits neuronaux qui sont peu fonctionnels en en recrutant d'autres, en mettant en jeu d'autres, qui vont permettre de venir pallier, de récupérer, des fonctions. C'est un processus élémentaire qui nous permet vraiment d'améliorer les performances, et ça nous permet aussi de nous adapter aux contraintes de l'environnement, et donc de pouvoir continuer à mieux fonctionner. Et donc jusqu'à un certain point, ça permet de compenser la perte neuronale liée à l'âge, mais quand un processus lésionnel, par exemple l'infection à VIH, vient perturber ou aggraver cette perte neuronale, il y a un déséquilibre progressif qui va se produire, ce que la réserve cognitive ne va pas pouvoir venir compenser. Par ailleurs, qu'est-ce qu'on met derrière ça ? C'est un ensemble à la fois de facteurs innés, de facteurs génétiques, qui font qu'on est inégaux dans nos capacités d'apprentissage, nos capacités intellectuelles, et des facteurs acquis, qui tiennent au niveau d'éducation, au niveau capacités à

progresser d'un point de vue collectif et aux niveaux des habilités dans la vie quotidienne, au travail, tout ça. Et donc tout cela recrée des inégalités qui sont un peu darwiniennes, quelque part.

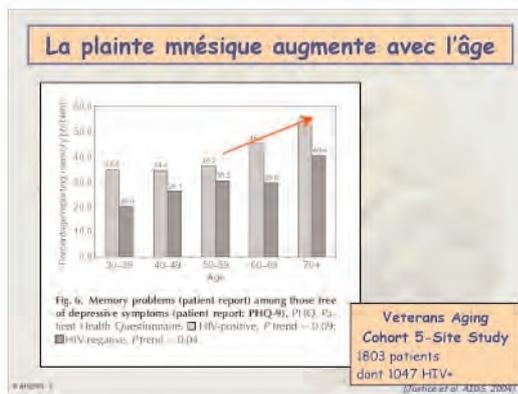
La plainte cognitive habituelle

Quel type de plainte ?

- Difficulté d'accès aux noms propres, au lexique de mots peu usités
- Troubles de la concentration avec sensibilité aux interférences
- Difficulté d'apprentissage

Conséquences ?

- Peu de retentissement dans la vie quotidienne
- Préservation de l'autonomie sociale
- Peur de la maladie d'Alzheimer +++



Deuxième concept dont je voulais parler, parce que c'est ce que nous entend bien sûr en consultation, c'est la plainte mnésique. Qu'est ce qu'on entend par plainte mnésique et en particulier la plainte mnésique habituelle. Alors ce qu'on entend souvent, quand on fait un peu de consultation mémoire, c'est des gens qui viennent se plaindre de difficultés à retenir les noms propres, mais aussi ça peut être des difficultés pour se souvenir des mots les moins utilisés dans notre lexique, vous voyez, c'est des choses dont tout le monde se plaint, c'est très fréquent en consultation d'entendre ça. Après il y a ce que les gens appellent des troubles de la concentration : « j'ai du mal à me concentrer pour lire un texte un peu difficile, pour poursuivre une conversation quand il y a plusieurs personnes... », ce sont des choses qu'on entend assez souvent. Il y a ces problèmes d'interférences qui sont assez fréquent. Et puis, ce que les gens soulignent, c'est qu'ils ont plus de difficultés à apprendre à partir d'un certain âge. Ca c'est vraiment quelque chose de tout à fait commun. Après, quand on interroge les gens, on s'aperçoit que finalement les conséquences dans leur vie quotidienne sont minimes, il n'y a pas de vrai retentissement. Le niveau de la vie sociale et professionnelle est souvent conservé, et par contre il y a souvent bien sûr la peur

de la maladie d'Alzheimer. Elle est souvent raisonnable après 60 ans, mais moi je vois des gens de 45 ans qui viennent dire « docteur, est-ce que je ne suis pas en train de commencer ma maladie d'Alzheimer ? », ça c'est au moins une fois par mois des gens qui me demandent ça, à 35 ans, 40 ans, population générale ou personnes infectées par le VIH, ça, c'est pas du tout spécifique. Ca c'est vraiment ce qu'on entend habituellement, donc il y a bien sûr des questions derrière.

Plainte et déficit cognitif

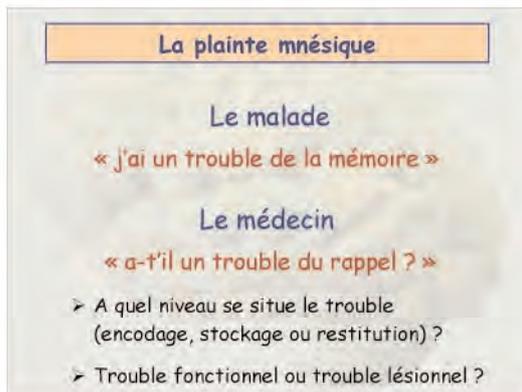
La plainte mnésique est-elle synonyme de déficit ?

- Peu de corrélation avec les performances objectives aux tests
- Mais corrélation avec
 - Appréciation subjective de la santé générale
 - Facteurs psycho-affectifs

Chez séropositif asymptomatique

- Etude MACS (van Gorp et al, 1991)
- 256 VIH- vs 233 VIH+
- Plainte cognitive (auto-questionnaire CFQ)
- Pas d'association avec performance aux tests

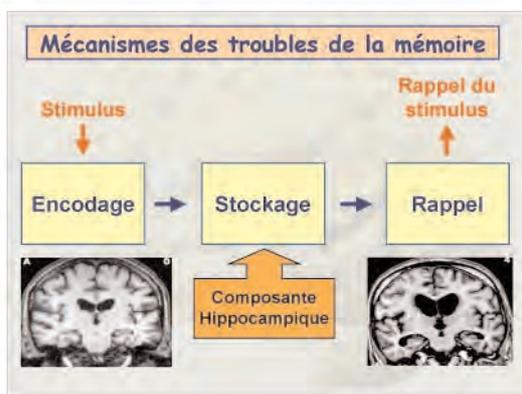
Est-ce que la plainte mnésique est synonyme d'un déficit cognitif réel, objectivable ? Il y a eu plein d'études en population générale pour dire qu'il y a peu de corrélations entre la plainte et les performances objectives, après des tests étalonnés sur des normes, en population générale, il n'y a pas de corrélation avec ça. Il y a souvent une corrélation par contre avec l'état de santé ressenti par le patient, l'état de santé générale, global, et puis également avec des facteurs psycho-affectifs : les gens plus anxieux, les gens plus déprimés... Il y a aussi, j'avais cherché quand j'avais préparé ce type de topo, ce type d'étude sur la plainte mnésique dans le VIH. J'ai retrouvé cette étude qui avait été faite dans la cohorte MACS. Cette cohorte avait l'intérêt d'avoir une population de patients infectés, et une population de séronégatifs, des mêmes âges, ce qui permet de faire des études comparatives entre les séropositifs et les séronégatifs. Dans cette étude qui associait une évaluation de la plainte cognitive, une évaluation de la dépression par auto-questionnaire et des tests neuropsychologiques, on avait constaté qu'il n'y avait pas d'association entre la plainte mnésique et les résultats du test. C'est donc tout à fait comparable à ce qu'on trouve en population générale, par contre, le taux de patients déprimés était plus élevé dans la population infectée par le VIH, ce qui n'est pas un scoop. Il y avait également une corrélation assez forte entre la plainte cognitive et les symptômes dépressifs. Alors on retrouve des choses qui sont connues en population générale, avec peut-être, mais ça c'est connu aussi, plus de symptômes dépressifs dans la population des patients infectés par le VIH, que dans la population générale.



Une consultation se déroule comme cela : le malade vient, il dit « j'ai un trouble de la mémoire », et le docteur, le neurologue, en l'occurrence, finalement, la question qu'il va se poser face à ce trouble, c'est : « est-ce que ça correspond à un trouble organique, un trouble du rappel, et à quel niveau se situe ce trouble ? ». Vous allez voir qu'il y a une petite chaîne de différentes étapes qui peuvent être perturbées. Finalement ce qu'il faut distinguer c'est : est-ce qu'on est devant un trouble fonctionnel ou les facteurs psychoaffectifs vont prédominer ? ou est-ce que c'est lié à un trouble lésionnel, objectivable (en imagerie ou pas, mais quelque chose qui correspond à un trouble lésionnel) ? C'est vraiment l'interrogation constante face à ce trouble. Il ne s'agit pas de minimiser, il s'agit d'évaluer pour mieux comprendre.

commune dans le vieillissement, la maladie d'Alzheimer, l'étape qui est affectée de façon tout à fait prépondérante en termes de lésions, c'est l'étape de stockage, qui correspond à une altération de certains circuits de la région de l'hippocampe (zone située dans les lobes temporaux, la partie médiane du lobe temporal). Cette altération de ces circuits entraîne vraiment une altération du stockage, ce qui caractérise les troubles que l'on observe au cours de la maladie d'Alzheimer, qui sont finalement des troubles que nous appelons néocorticaux parce qu'ils sont situés dans la région que l'on appelle le néocortex.

Le trouble de l'encodage est typiquement ce que l'on observe chez des gens qui ont des difficultés attentionnelles. Ils ne savent pas focaliser leur attention sur un stimulus parce qu'il y a des interférences. Ils ne savent pas restituer parce qu'ils n'ont pas réussi à encoder, ils n'ont pas réussi l'étape initiale. Dans les atteintes que l'on voit moins, par exemple au cours de l'infection à VIH, on a d'autres types de troubles, qui sont plus des troubles du rappel, des difficultés à retrouver le bon chemin. On a plus des atteintes du rappel et également des atteintes de types sous-corticaux. Et ça, on a des techniques d'examen pour pouvoir identifier et distinguer les atteintes de type néocortical (comme la maladie d'Alzheimer) et des atteintes dites « sous-corticales » comme au cours de l'infection à VIH. Il y a des techniques d'examen qui nous permettent de mieux saisir ça.



La mémoire, on va dire qu'il y a trois étapes, qui sont résumées sur cette diapositive. Il y a une étape où on perçoit un stimulus (visuel, auditif...), et il va y avoir un premier processus qui va être d'amorcer le stockage, donc de traduire ce signal en quelque chose qui va pouvoir être intégré dans un circuit de stockage, c'est ce qu'on appelle l'encodage. Il y a une deuxième étape qui est le stockage en renforcement de l'information pour un stockage à plus long terme. La troisième étape c'est, en situation d'interrogation, et c'est un test qui est exportable, il va falloir aller chercher l'information où elle est stockée pour pouvoir la restituer. C'est ce qu'on appelle le rappel. Dans une maladie qui est

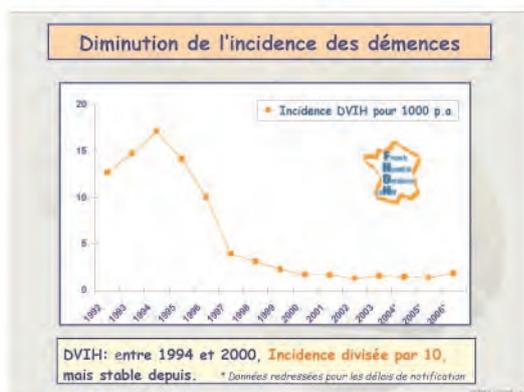
Troubles NeuroCognitifs liés au VIH
Critères HAND (Ammon et al. Neurology 2007)

TNC _{VIH}	Absence de Cause Pré-Existante	Absence de syndrome confusionnel	Déficit Acquis dans ≥ 2 Champs Cognitifs *	Interférence avec AVQ
Déficit Neurocognitif Asymptomatique D N A	✓	✓	≥ 1 ET**	Aucune
Trouble Neurocognitif Léger T N L	✓	✓	≥ 1 ET**	Légère
Démence Associée ou VIH D A V	✓	✓	≥ 2 ET**	Marquée

* attention, langage, mémoire, fonctions exécutives, traitement des informations, fonctions perceptivo-motrices complexes... ** par rapport au score attendu (âge, niveau d'éducation)

Ça me permet de passer maintenant au chapitre sur les troubles neurocognitifs liés au VIH. C'est une longue histoire qui remonte au milieu des années 80, ce concept a beaucoup évolué, La dernière classification en date a été élaborée en 2005 et publiée en 2007. Elle permet de classer ces troubles en trois niveaux, en fonction d'un certain nombre de critères, qui sont d'abord l'absence d'autres explications. J'en parlerai après, il y a plein de pathologies interférentes qui peuvent expliquer certains troubles, donc ça, c'est une condition pour attacher cela préférentiellement au VIH. Le deuxième niveau d'évaluation c'est l'altération de fonctions cognitives ; on peut séparer les fonctions cognitives

en un certain nombre de champs cognitifs, je les ai mis en bas : l'attention, le langage, la mémoire, les fonctions exécutives (c'est-à-dire, tout ce qui nous permet de faire des activités programmées), le traitement des informations, les fonctions perceptivo-motrices complexes. Tout ça peut être exploré et perturbé, et on considère qu'il y a un déficit significatif quand au moins deux champs cognitifs sont touchés. En fonction de l'importance de cette atteinte, on va pouvoir distinguer des troubles asymptomatiques, des troubles légers, ou des troubles avérés, des phénomènes de démence. Cela correspond à un écart-type par rapport à des normes établies en population d'âge et de niveau socioculturel comparable, et donc vous voyez que pour les deux premiers niveaux, il faut se situer à au moins un écart-type en dessous de la norme pour pouvoir considérer qu'on a une atteinte. Par contre pour les niveaux de démence, il faut au moins être à deux écart-types au dessous de la norme, quelque chose qui devient très significatif. Troisième niveau d'évaluation, c'est l'interférence avec les activités de la vie quotidienne, il existe un certain nombre d'échelles pour pouvoir évaluer cela, et donc vous voyez, c'est ce qui permet de distinguer les troubles neurocognitifs asymptomatiques où il n'y a que l'évaluation neuropsychologique détaillée qui permet de l'identifier, parce qu'il n'y a pas d'interférence avec l'activité quotidienne. Deuxième niveau, le trouble neurocognitif léger, il commence à y avoir une petite interférence pour les activités les plus complexes, et au troisième niveau, là, l'interférence est très importante, généralement ce sont des patients qui ont besoin d'une aide dans la vie quotidienne. Cette classification nous est bien utile, parce qu'elle permet de cibler certaines actions, pour compenser des déficits. Cela nous permet aussi de réfléchir à des stratégies, de monter des essais par rapport à des traitements, pour essayer de prendre en charge des patients et de mieux identifier où l'on va et comment on va faire ça.



Un petit peu d'épidémiologie pour dire qu'on a beaucoup vu des démences il y a maintenant de nombreuses années, et que ce niveau de démence est devenu quelque chose de rare. C'est mon

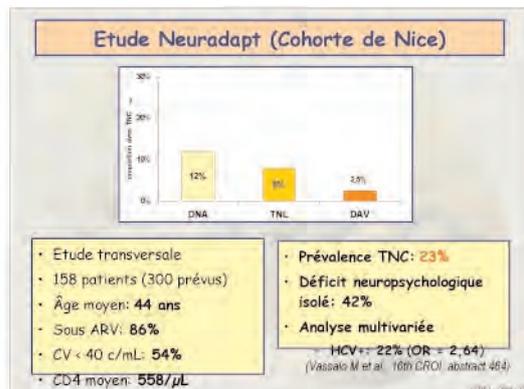
quotidien, j'en vois tous les jours, mais c'est devenu quelque chose de très rare, puisque vous voyez qu'à partir du moment où les multi-thérapies antirétrovirales sont apparues, on a eu une chute de l'incidence qui est d'un facteur 10 entre 1994 et 2000, et que depuis, on est à un niveau tout à fait stable, à un niveau qui est bas. Donc ça, c'est relativement satisfaisant, mais finalement, c'est un peu l'arbre qui cachait la forêt, parce que depuis, on s'est beaucoup plus intéressé aux formes légères, et là on s'aperçoit que finalement, quand on commence à s'y intéresser, on les dépiste.

Trouble Neurocognitif : formes légères

- **Incidence et Prévalence élevées**
 - Prévalence: 20 à 50% (Ferrante 1998, Becker 2004, Tzazi 2005, Antimri 2007)
 - Incidence: 21% (Robertson 2007)
- **Impact dans la « vraie vie »**
 - Difficultés pour AVQ complexes (gestion de l'argent, ...)
 - Observance thérapeutique médiocre (Hévin 2002, Woods 2008)
 - Difficultés pour conduite automobile (Marcello 1998, Marcello 2006)
 - Risque évolutif vers une démence avérée (Sherr 2001)
 - Facteur de risque indépendant de mortalité (Eck 2007, Wang 1995)

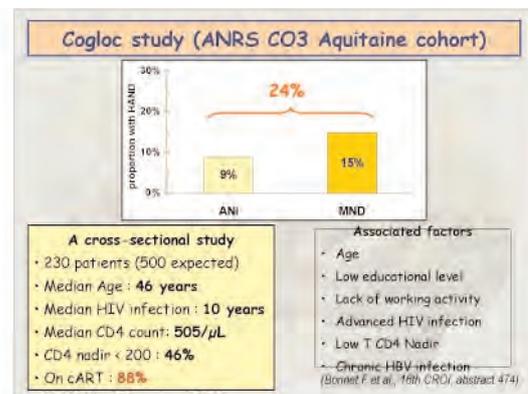
Un certain nombre d'études, et je vais vous en montrer deux ou trois, montrent que la prévalence des troubles est probablement beaucoup plus élevée qu'on ne pourrait le croire, puisqu'en fonction des études et d'un certain nombre de critères, c'est 20 à 25% de troubles, et vous allez voir que des données récentes sont vraiment dans cette fourchette. Pourquoi ce large éventail, ou intervalle ? C'est probablement parce que les populations étudiées sont différentes, et qu'en plus les critères des tests sont aussi différents, chacun fait sa petite cuisine dans son coin, et c'est assez récent qu'on commence à essayer d'utiliser tous un peu les mêmes tests pour pouvoir comparer ce qu'on fait. Quel est l'impact de ces troubles légers ? Il n'est pas tout à fait négligeable, parce que vous avez vu que pour les troubles neurocognitifs légers, donc le deuxième niveau, il y a quand même une interférence avec les activités complexes de la vie quotidienne, ça peut être la gestion de l'argent, ça peut être remplir la déclaration d'impôts, ça peut être des choses qui nécessitent quand même une activité soutenue et des stratégies. Cela peut être aussi, et ça a été documenté, des difficultés pour avoir une bonne observance pour les traitements. Il y a plusieurs études qui l'ont montré et ce n'est pas très étonnant parce que les déterminants cognitifs de l'observance ce sont vraiment la mémoire et les fonctions exécutives, la capacité à programmer des fonctions dans le temps, de contrôler qu'on les a bien réalisées, ce sont donc des petites choses qui peuvent être tout à fait pertinentes. Il y a d'autres études qui ont montré que des gens avec des

troubles cognitifs légers (c'est connu aussi en population générale) ont des difficultés pour la conduite automobile. Je suis toujours très inquiet quand je vois des personnes du 4^e âge venir avec un syndrome démentiel avéré et me raconter qu'ils continuent à conduire. J'en ai encore vu un, il y a quinze jours, 86 ans, avec des fonctions cognitives très altérées, qui continuait à conduire. Même si c'était dans le fin fond de l'Essonne, c'est quand même inquiétant, et ça ce sont des choses que l'on voit très régulièrement. Avec des troubles légers, on peut avoir des difficultés à être réactifs au moment venu dans des situations qui peuvent être compliquées. C'est un point qui est souligné par plusieurs auteurs. Il a été aussi montré que ces troubles légers comportent un risque développé vers des formes plus sévères de ces atteintes cognitives, et sans que ça soit forcément un continuum entre les troubles neurocognitifs légers et les formes démentielles. On sait que ça comporte un risque plus important d'évoluer vers ces formes graves. Par ailleurs il a été montré que, comme le soulignait tout à l'heure Loïc autour de la fragilité, qu'avoir un trouble léger comporte un risque plus élevé de mortalité par rapport à des personnes qui n'ont pas de troubles cognitifs.



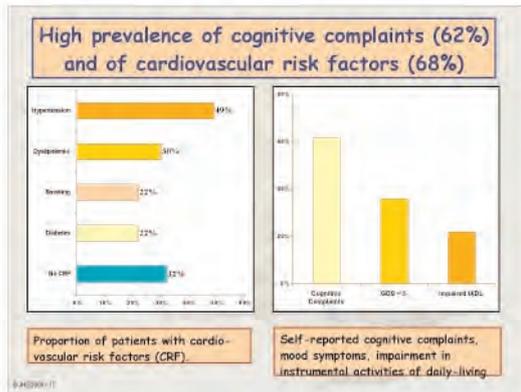
Je vais maintenant vous montrer les résultats de plusieurs études qui ont d'ailleurs toutes les trois ont été présentées à la CROI cette année. On va commencer par l'étude Neuradapt. Ce sont trois études françaises qui ont été réalisées dans la file active de Nice. C'est une méthodologie assez lourde, avec des bilans cognitifs chaque année, ils ont prévu de voir 300 patients, ils en ont actuellement vu 158. L'âge moyen de ces patients est de 44 ans, et vous voyez que la prévalence des troubles est de l'ordre de 23%, : ça veut dire que pratiquement un quart des patients « explorés » a des troubles cognitifs, et vous voyez que de façon prépondérante, c'est bien sûr des troubles légers, c'est à peu près 20%, et les formes sévères ne représentent que 3%. Le facteur principal associé qu'ils ont mis en évidence, associé à un risque plus élevé de troubles cognitifs, c'est la coinfection par le virus de l'hépatite C, C'est quelque chose qui commence à émerger depuis trois, quatre ans. Il y a eu au cours des CROI précédentes,

plusieurs études qui ont mis en évidence qu'il y avait un sur-risque probablement quand on est infecté par le VIH, mais il y avait quand même des arguments pour penser qu'une infection par le virus de l'hépatite C isolée, elle-même, peut provoquer, et est associée, en tout cas, à des troubles cognitifs. Les deux ensemble, VIH et VHC, constituent probablement un sur-risque. Il y a une étude qui a été publiée il y a peu de temps, qui avait été montrée l'année dernière à la CROI, réalisée en Chine rurale, dans une population où l'on pouvait s'affranchir de la question qu'il y a toujours derrière à savoir : est-ce que c'est pas les usagers de drogues, c'est-à-dire les gens qui avaient été contaminés par transfusion ou usage de matériel mal stérilisé, et donc il n'y avait pas ce cofacteur, et ils ont montré qu'il y avait vraiment un sur-risque lié au VHC. Donc ça, c'est la première étude.

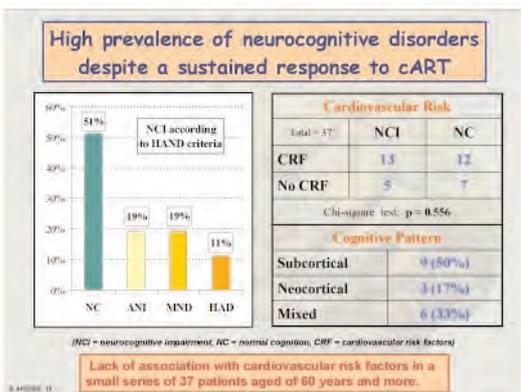


Deuxième étude, on en a déjà parlé un petit peu tout à l'heure, et sur laquelle je vais uniquement résumer l'aspect cognitif, c'est l'étude Cogloc, qui a été réalisée dans la cohorte Aquitaine, une des cohortes ANRS, là c'est encore plus ambitieux comme travail parce que c'est vraiment un bilan cognitif très exhaustif, très détaillé, où ils ont prévu d'évaluer 500 patients. Vous vous représentez que un bilan comme ça, c'est entre deux et trois heures de passation, pour faire passer le bilan, donc vous voyez, 500 patients, c'est vraiment une somme considérable de travail. L'âge médian est très comparable avec celui de Nice, c'est 46 ans, un point intéressant qui n'était pas précisé dans l'autre étude, c'était que 80% des patients ont une charge virale indétectable, le taux de coinfection au VHC est comparable, c'est 19%, et eux montrent que 24% des patients ont des troubles neurocognitifs plutôt légers, même quasiment uniquement légers. Ils n'ont pas identifié – c'était je crois d'ailleurs un critère d'exclusion-, des formes démentielles. Les facteurs associés qu'ils montrent sont les suivants : l'âge, le fait d'avoir un faible niveau d'études, qui nous renvoie à une faible réserve cognitive, et le fait d'être peu actif ou inactif (il y a une différence importante entre les gens qui sont encore au travail et les gens qui ne sont plus au travail). Cela rejoint tout à fait ce qu'a dit Loïc tout à l'heure sur la fragilité et le taux d'activité. Les autres facteurs sont plus classiques : la durée d'infection à VIH, d'être en

et leur dernier CD4 est à 519. 36 sur 37 sont traités, tous les traités sont indétectables pour le VIH, en dessous du seuil de 40 copies. On considère que d'un point immuno-virologique, on est plutôt dans une situation assez favorable, parce qu'on a plutôt des résultats qui sont satisfaisants. Vous voyez en plus que la durée avec une charge virale indétectable est quand même de 44 mois, c'est presque 4 ans. Ce sont des gens qui sont en succès virologique soutenu, avec des durées soutenues.



Quand on a regardé de façon détaillée les facteurs de risque vasculaire, on a identifié que quand même, presque 70% des patients ont au moins un facteur de risque vasculaire identifié, ce qui est quelque chose d'assez important, et ce sont des gens de plus de 60 ans, dans la population générale de référence c'est aussi quelque chose qui est fréquent, mais probablement moins fréquent. Les facteurs regardés étaient l'hypertension artérielle, le fait d'avoir une dyslipidémie souvent traitée, d'être fumeur actif, d'avoir un diabète... Seuls 32% n'avaient aucun facteur de risque identifié. Sur la partie droite, c'est le résultat de données sur les plaintes cognitives, vous voyez que 62% des patients ont au moins une plainte cognitive. Le deuxième histogramme, c'est autour du questionnaire de dépression, il y a quand même 38% qui sont à un niveau intermédiaire dans l'échelle de dépression, et au dessus de 12 il y avait deux patients, il s'agit de dépression avérée. 2 patients sur 37 avaient vraiment des signes de dépression avérée. Et puis le troisième histogramme c'est la mesure d'activité de la vie quotidienne, vous voyez que 22% des patients ont une altération de l'autonomie dans la vie quotidienne.



Maintenant si on regarde en s'aidant des critères de l'échelle que je vous ai montrée tout à l'heure, la classification HAND des troubles neurocognitifs, vous voyez que 49% des patients pouvaient être classés comme ayant au moins un trouble cognitif ; asymptomatiques c'est 19%, 19% de troubles cognitifs légers, et 11% étaient classés à un niveau de démence. Donc en tout cas 50% sans troubles cognitifs, et 50% avec des troubles cognitifs, et cela dans une population de personnes bien contrôlées sur le plan de l'infection à VIH, avec plutôt même une bonne restauration de l'immunité. Après on a essayé de voir s'il y avait une corrélation entre ces troubles cognitifs et les facteurs de risque vasculaire, c'est une évaluation globale. Quand on décline chaque symptôme, dans l'état actuel de l'étude on n'a pas de corrélation, probablement parce que les deux sont tellement fréquents, qu'on a vraiment un recoupement des deux risques, cognitifs et cardiovasculaires.

La partie en dessous c'était, est-ce qu'on pouvait identifier chez ces patients-là, un tableau cognitif qui nous portait plus vers ce qu'on voit habituellement dans l'infection à VIH, donc des atteintes plutôt sous-corticales, ou plutôt de type néocortical, qui seraient plus évocateurs de formes proches d'Alzheimer. Vous voyez qu'on a trouvé quand même trois patients qui avaient des troubles cognitifs, donc 17%, avec vraiment un profil plutôt néocortical. Ce sont des choses qui ont déjà été soulignées dans d'autres études, on a l'impression que ce qu'on connaissait en termes de troubles cognitifs est en train un petit peu d'évoluer, particulièrement dans les populations vieillissantes, et probablement parce qu'on est dans des formes un peu frontalières avec le risque de maladie d'Alzheimer. Ce sont vraiment des choses qui commencent à émerger, et pour lesquelles bien sûr on est en train de réfléchir : comment mieux caractériser et identifier cela.

Etude NeuroSigma: commentaires

- Chez les sujets VIH+ âgés ≥ 60 ans
 - Forte prévalence (49%) des Troubles Neurocognitifs
 - Malgré une réponse virologique optimale et prolongée
 - Malgré la restauration immunitaire
 - Population générale: 3% à 65 ans et plus
- Profil cognitif
 - Plus souvent sous-cortical que néocortical (17%)
 - Mixte (?) → au moins 1 FDR vasculaire: 70%
- Questions
 - Réplication intracérébrale à bas bruit ?
 - Comorbidités cérébro-vasculaires ?

Ce qu'on a donc identifié, c'est qu'il y avait une forte prévalence de troubles neurocognitifs dans cette population de patients infectés par le VIH, malgré une bonne réponse virologique et malgré une restauration de l'immunité. Par référence dans la population générale, ça correspond, à l'âge de 65 ans, c'est 3% de la population qui ont des troubles

cognitifs légers. Les questions qu'on se pose sont de trois ordres :

1) Est-ce que cette prévalence importante, est-ce que c'est lié à une réplication VIH intracérébrale à bas-bruit ? Ils sont tous indétectables, qu'en est-il dans le liquide céphalo-rachidien ? C'est une question à laquelle on va essayer de répondre dans les mois à venir, on va commencer à regarder un peu, il faut aller plus loin.

2) Est-ce que ces patients ont des co-morbidités cérébro-vasculaires, des séquelles d'infarctus cérébraux, des choses comme ça ? C'est une question pour laquelle on n'a pas encore de réponse. On est en train de leur faire passer des IRM pour essayer de mieux identifier ça, donc on va peut-être avoir des réponses à ces questions-là.

3) Est-ce qu'il y a un risque évolutif vers d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer ? C'est une question qu'on pourra discuter un petit peu après, je vous donnerai quelques éléments s'il y a des questions autour de ça.

Ce sont les questions actuelles pour lesquelles il faut bien dire qu'on n'a pas de réponses. On va essayer de les avoir, en particulier pour le risque d'Alzheimer, il n'y a que des études prospectives à venir qui vont pouvoir répondre à ça. On ne peut pas présupposer au départ, on se pose des questions, mais on n'a pas les réponses pour l'instant.

Un dépistage qui reste clinique

Evaluation Neuropsychologique

- Batteries standardisées explorant les différents champs cognitifs (Scahill et al, Eur J Neurol 2009)
- Durée ~ 3 h

Normes de Référence : en population générale

- Age
- Sexe
- Niveau d'éducation

Comment on fait ces choses-là ? Le dépistage de ces troubles est un dépistage qui reste clinique. Cela passe par des bilans des fonctions cognitives, par des évaluations. Il y a des bilans de dépistage, et puis il y a, après, une fois qu'on a l'impression qu'il se passe quelque chose, des tests détaillés, et ça c'est quand même un petit peu plus lourd parce qu'il faut un(e) neuropsychologue, la durée de ces tests-là est forcément un peu longue. Il n'y a pas tellement d'autres solutions. Le bilan, c'est un peu ce que je viens de dire : on a besoin bien sûr de faire de l'imagerie, on a besoin souvent de vérifier le liquide céphalo-rachidien, parce qu'on est souvent dans cette situation où les gens sont indétectables dans le sang, et il faut aller voir ce qui se passe. On a maintenant à notre disposition un certain nombre de biomarqueurs (on pourra en parler s'il y a des questions autour de ça) qui nous permettent d'avoir

**Qui dépister en priorité ?
Quels sujets à risque ?**

- Si plaintes cognitives
- Si CD4 < 200/μL ou stade C
- Si co-infection VHC
- Si mauvaise observance identifiée
- Après 50 ans

des éléments sur l'inflammation dans le compartiment cérébral. Il y a aussi des marqueurs qui ont été développés par rapport au risque d'Alzheimer, c'est aussi quelque chose qui est intéressant, qui est encore peu investigué dans le cadre du VIH. Et puis, il y a bien sûr, c'est nécessaire chez ces patients-là, si ça n'a pas déjà été fait, d'avoir un bilan des fonctions métaboliques, et d'avoir une évaluation du risque vasculaire. Parce que derrière, bien sûr, il y a la prise en charge de ce risque vasculaire. Il y a la possibilité en cas de discordance entre la charge virale dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, d'optimiser le traitement, de faire un profil génotypal de la CV dans le liquide céphalo-rachidien, voir s'il y a des résistances, et puis il y a la possibilité de mettre en place des traitements qu'on va dire « neuroactifs », parce qu'il vont avoir une meilleure pénétration, une meilleure efficacité dans le compartiment cérébral.

Quel Bilan ? Quelle prise en charge ?

- IRM cérébrale morphologique
- Charge virale dans le LCR
- Biomarqueurs du LCR (inflammation, peptide amyloïde, protéine tau, ...)
- Bilan métabolique
- Evaluation du risque vasculaire
- Prise en charge du risque vasculaire
- Optimisation du traitement antirétroviral
 - Génotype de résistance (sang, LCR)
 - ARV neuroactifs (CHARTER)
- Soutien cognitif
- Aide à l'observance

Ce sont des travaux qui sont assez récents, en particulier deux groupes (dont celui de San Diego) qui ont vraiment élaboré une classification des ARV qui permet de choisir ceux qui passent mieux dans le cerveau, par rapport à d'autres qui sont moins efficaces. On peut enfin mettre en place du soutien cognitif, faire travailler les gens, c'est important, ça a déjà été fait d'ailleurs, d'essayer de maintenir une activité cognitive importante, et puis dans certains cas il est nécessaire aussi de mettre en place une aide à l'observance, parce que ça reste quand même un point important pour essayer de combattre les effets du virus. Je vais m'arrêter là.

[Applaudissements]

V. QUESTIONS DE LA SALLE

Question de la salle

Bonsoir, Jean-Marc d'Action Traitements, est-ce que les substances comme par exemple l'alcool ou le cannabis peuvent avoir un effet délétère sur les troubles neurocognitifs ?

Jacques Gasnault

Qu'en penses-tu ? (Rires) Bien sûr, je n'ai pas abordé tout à l'heure les facteurs autour, mais bien sûr, l'abus de psychotropes, au sens large, a un effet délétère. Il y a d'authentiques démences alcooliques, en particulier le syndrome de Korsakoff, qui est quelque chose de très connu depuis longtemps, depuis plus d'un siècle. L'abus de psychotropes médicamenteux altère les capacités d'encodage, c'est quelque chose de connu. Après quand on parle d'autres drogues, leur toxicité est très établie, particulièrement ce qui est amphétamine, cocaïne, crack, ça n'est pas bon du tout pour le fonctionnement cérébral. Le cannabis c'est moins documenté, mais c'est une drogue qui fait l'objet de beaucoup de controverses, mais je suis sûr que l'usage chronique et prolongé du cannabis, ça n'est pas bon.

Marek Korzec

Le cannabis permettrait de conserver le capital neurologique même en cas de dépression.

Jacques Gasnault

Je l'ai dit tout à l'heure, en neurologie, les drogues, c'est des molécules qui sont controversées. Il y a un certain nombre d'études qui ont été faites sur la sclérose en plaque, sur l'aplasticité, sur les conséquences neurologiques... Le débat aujourd'hui s'est fait autour de la drogue, mais c'est clair que ce sont des contextes qui font que l'effet va être négatif ou pas. Ce n'est pas encore suffisamment convaincant pour qu'on le recommande en neurologie en tout cas. Et je n'en ai jamais prescrit jusqu'à présent.

Mickaël Quillou

Sur le cannabis, ça joue aussi sur les centres nerveux intermédiaires, sur la musculature, le fait d'assouplir des choses, ça peut... (rires)

Jacques Gasnault

C'est pour cela, c'est pour ce type d'effet que cela a été proposé dans le traitement de l'aplasticité et dans le traitement symptomatique de la sclérose en plaques. Mais ça n'a pas démontré que ça faisait mieux que d'autres choses.

Intervention de la salle

Pour répondre à la question sur le cannabis, je voudrais faire un parallèle entre le cannabis et les œstrogènes chez la femme. Les œstrogènes, c'est très bon pour le système cardio-vasculaire chez la

femme de moins de 50 ans, et c'est délétère après 50 ans. Donc on ne peut pas extrapoler pour le cannabis, si c'est bon à tous les âges, etc., et parfois ce qui est bon à un certain âge est mauvais à un autre. Je pense que là il faut être très prudent, et en tout cas quand on vieillit, les substances peuvent avoir des effets un peu nocifs en consommation régulière, il faut vraiment être très prudent sur leur utilisation.

Christophe Martet

Viellir avec le VIH, c'est aussi voir ses parents vieillir tout court. Ma mère est atteinte d'Alzheimer, elle a 80 ans. Du coup moi dès que j'ai des petits trucs comme ça, de mémoire, etc., je me dis que ça y est, ça commence. Est-ce que c'est héréditaire, ou est-ce que ça peut évoluer d'une génération à l'autre... ?

Jacques Gasnault

Il y a probablement des facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. On a un peu du mal à la caractériser uniquement sur ce versant-là, et à ne pas tenir compte de facteurs environnementaux qui sont sûrement très importants, très déterminants. On a parlé beaucoup tout à l'heure d'inflammations chroniques. Une des caractéristiques neuro-pathologiques de la maladie d'Alzheimer, c'est la présence d'une inflammation cérébrale chronique constante. C'est quelque chose qui est partagé avec d'autres pathologies neurologiques chroniques, la maladie de Parkinson, les séquelles de traumatismes crâniens, ça c'est des choses qui sont très identifiées. Il a été montré que des gens qui ont des antécédents traumatiques graves ont un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer. Vous allez voir où je veux en venir. Une autre caractéristique d'infection à VIH, c'est que dans un certain nombre de cas, il y a aussi, même chez des gens bien contrôlés, une inflammation cérébrale chronique persistante à bas bruit. Et donc, on peut penser, à partir de ce type d'extrapolation, que peut-être le risque lié au VIH de survenue à long terme de maladie d'Alzheimer est peut-être plus élevé. C'est un raisonnement, on n'a aucune preuve pour l'instant de ça, on est vigilant, on s'interroge, on va, je l'espère, essayer de se donner les moyens d'évaluer ça à court terme, c'est un domaine, la maladie d'Alzheimer, où il y a vraiment des recherches extrêmement actives et extrêmement dynamiques. On a plutôt des signaux pour l'instant, on n'a aucune preuve, mais c'est vraiment une interrogation.

Marjolaine Dégremont

Mais en pratique, qu'est-ce qu'il faut demander comme examen à son médecin ?

Jacques Gasnault

On a proposé dans le rapport Yéni qu'un certain nombre de populations qu'on considère comme peut-être plus à risque que d'autres puissent faire

l'objet d'au moins une petite batterie de dépistages lors du bilan annuel. Je sais que certaines équipes s'y sont déjà mises. Les populations qu'on va considérer comme à risque, dans mon topo c'est des personnes âgées de plus de 50 ans, on pense qu'il faut le faire, au moins une fois par an. Les coinfectés par le VHC, ça me paraît tout à fait important, les gens qui ont un nadir de CD4 bas, c'est probablement une population à laquelle il faut s'intéresser, ceux qui ont pendant une très longue durée une infection à VIH sans traitement, c'est probablement une population aussi plus à risque, et puis il y a, et là c'est plus compliqué en terme de nombre de patients, ceux qui ont une plainte mnésique, ceux qui viennent me voir en me disant « j'ai des troubles de mémoire ». On peut retenir peut-être d'autres explications que lésionnelles, mais après avoir évalué, mais il faut les évaluer, et ça ils sont nombreux. Donc c'est un challenge, parce qu'on ne peut pas tout faire, on fait ce qu'on peut, mais on ne peut pas toujours faire. Et puis dernière catégorie, c'est les patients chez qui on a observé des problèmes d'observance du traitement, parce que ça fait partie des facteurs à prendre en compte pour évaluer ce qui est autour des difficultés d'observance. Il y a les facteurs psychodynamiques, il y a la dépression, il y a des facteurs sociaux, il y a aussi des troubles cognitifs. Et donc il faut l'évaluer aussi, ce type de contexte.

Marjolaine Dégremont

Et les médecins savent où nous envoyer ? s'ils ne le font pas directement, il y a des services ?

Jacques Gasnault

Il y a peu de structures qui existent. Le dépistage, en soi, c'est des tests très simples, qui sont à la portée de tout médecin qui veut bien prendre le temps de se former à ça. Ce n'est pas 15 jours de formation, pour la petite étude qu'on a fait à Bicêtre, par exemple, on a formé deux médecins qui ont une formation de médecins généralistes, et qui ont passé une demi-heure avec le neuropsychologue pour apprendre à faire les trois ou quatre tests qu'ils ont fait. Il faut savoir par exemple que le test des 5 mots de Dubois, qui est un test très intéressant, beaucoup de médecins généralistes le réalisent tous les jours, parce que c'est un test dont l'apprentissage est très simple. Ce sont des choses qui sont très accessibles, le problème c'est de trouver le temps, peut-être que la journée annuelle permet de caser cela, mais je sais qu'elle est déjà très remplie. Si on veut faire toutes les recommandations, c'est un peu compliqué. Mais après, il n'y a pas de services véritablement dédiés à ça, donc bien sûr on essaie de mettre en place des choses dans des endroits un peu plus spécialisés mais c'est plus en deuxième ligne qu'on peut avoir une évaluation plus précise des personnes qui ont vraiment des difficultés importantes. Le dépistage, il ne peut se faire à mon avis que dans les services eux-mêmes, ou chez le

médecin généraliste éventuellement, mais ça ne peut pas être centralisé dans un seul endroit, ça ne va pas marcher.

Mickaël Quillou

J'avais une petite question. Dans votre conclusion vous évoquez les molécules qui passent la barrière blanche (barrière hémato-encéphalique, entre le sang et le cerveau). Toutes les molécules ne la franchissent pas, vous avez parlé de la classification des ARV, notamment à San Francisco ; moi je me pose une question toute bête, je me dis que le cerveau est potentiellement un réservoir, et donc laisser passer certaines molécules, est-ce que cela ne représente pas potentiellement des effets négatifs ?, est-ce qu'on sait vraiment ce qui se passe aussi en termes d'effets secondaires ? Je ne sais pas si c'est la bonne formulation et si vous comprenez bien l'idée, mais je me dis finalement si certaines molécules passent et si d'autres ne passent pas, je ne sais pas, est-ce qu'il faut les laisser toutes passer, si oui lesquelles, si non pourquoi ?

Jacques Gasnault

On n'a pas trop le choix, elles passent ou elles ne passent pas, ou elles ne passent pas bien, donc ça n'est pas nous qui déterminons ça. En ce qui concerne le bénéfice de cette stratégie de médicaments plus neuroactifs que d'autres, il y a trois niveaux de preuve. Il y a un niveau neurologique, qui est l'étude de Letendre, il a montré que quand on a une association qui passe raisonnablement bien, la probabilité d'avoir une CV indétectable dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) était un peu plus de deux fois plus élevé que quand on avait une association qui ne passait pas bien. Deuxième preuve, c'est une étude qu'on a menée dans la FHDH, la base de données française, qui était d'évaluer la survie après une pathologie en fonction d'avoir eu ou pas des médicaments qui passaient mieux dans le cerveau. C'est clairement démontré que la survie est meilleure, la durée de survie est meilleure, quand on utilise des médicaments dits neuroactifs, et ça c'est montré pour au moins quatre pathologies : l'encéphalopathie VIH, donc les troubles liés au VIH, la Leuco-encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), la cryptococcose et la toxoplasmose. Le troisième niveau de preuves, c'est des études autour des troubles cognitifs, qui ont montré qu'on avait une amélioration meilleure des troubles cognitifs sous traitement ARV qui passait mieux dans le cerveau. Il y a donc des arguments pour dire que c'est mieux. Je n'ai pas encore vu d'arguments pour dire que c'est moins bien.

Gordon Tucker

Il y a une question que je voulais poser à propos du facteur de risque qui est le fait d'être coinfecté à l'hépatite C, est-ce qu'il y a des associations en fonction de l'évolution de la pathologie, au niveau des traitements, quel mécanisme sous-jacent ? Est-

ce que c'est effectivement le virus qui va au cerveau, est-ce que les traitements vont au cerveau, est-ce que vous pouvez expliciter un petit peu plus cet aspect ?

Jacques Gasnault

L'étude réalisée en Chine dont j'ai parlé, c'était chez des gens qui n'étaient pas traités pour le VHC. Il y a un certain nombre d'études qui montrent que le VHC passe dans le cerveau, il est capable d'infecter certaines cellules cérébrales, en particulier les astrocytes, et donc il est capable de provoquer une interférence avec le fonctionnement cérébral normal. Il y a également d'autres mécanismes : le VHC est capable de provoquer un certain nombre de dysfonctionnements, en particulier des dérèglements du système immunitaire, de provoquer ce qu'on appelle des cryoglobulinémies, des vascularites (inflammation de certains vaisseaux), et c'est aussi délétère sur le cerveau. C'est moins documenté mais pour le moment les mécanismes sont montrés. On n'a pas du tout, à l'heure actuelle, d'études qui nous permettent de dire qu'en traitant le VHC on diminue cet impact. Il y a des cas qui peuvent être pensés, mais pas d'études à ma connaissance réalisées. Ce concept que le VHC est toxique pour le cerveau, c'est très récent. On va sûrement s'intéresser à ça, mais ce sont des études qu'il reste à monter.

Intervention dans la salle

D'autant que le traitement par interféron pose de gros soucis au niveau du système central. Il y a quelques années, le sujet était abordé entre psychiatres, et par contre les patients n'en entendent pas du tout parler alors qu'ils le vivent, ils le vivent très cruellement. Ça va jusqu'au suicide, etc., enfin bon, vous le savez. Donc la toxicité au niveau du système nerveux central était largement abordée, par contre au niveau de l'information des patients, rien. On nous parle de « dépression », de « troubles du sommeil », enfin des choses très très légères, alors que les psychiatres abordent plutôt des sujets beaucoup plus importants et avec des mentions plus significatives.

Jacques Gasnault

Moi je considère qu'une dépression avérée c'est une maladie grave. C'est quelque chose de très documenté que les interférons, -parce qu'on parle de l'alpha-interféron- mais il y a d'autres interférons qui sont utilisés, en particulier le bêta-interféron pour la sclérose en plaque, et ça a effectivement, un impact sur l'humeur, sur le risque de dépression. C'est très documenté, il y a même eu des études pour évaluer l'intérêt d'associer à l'interféron un traitement antidépresseur de principe. À ma connaissance, ces études ont des résultats assez positifs maintenant, il y a probablement là aussi des inégalités, il y a des gens qui tolèrent mieux ce type de médicaments et d'autres moins bien. Chaque fois qu'on parle de

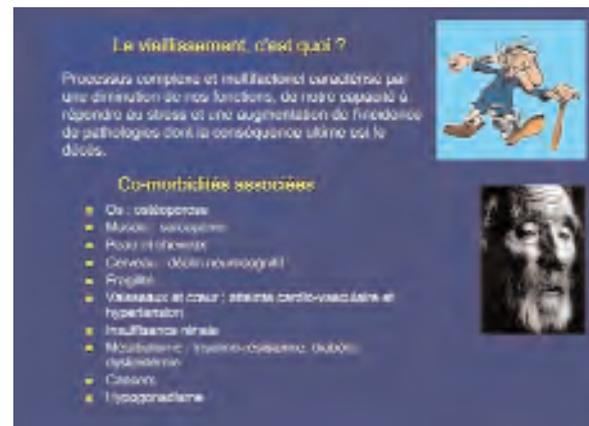
dépression on est obligé de se référer aussi à la vie de chacun, aux événements de vie, ce qui est là aussi très différent d'un sujet à l'autre. Donc c'est un problème qui est complexe à apprécier au-delà des cas individuels, parce que tout le monde n'a pas la même histoire. Déterminer la mise en route d'un traitement, ça doit faire l'objet d'une évaluation préalable de ces facteurs-là, les facteurs psychologiques, ça me paraît indispensable. Et dans un certain nombre d'équipes, c'est fait, pas partout. Voilà, c'est ma position.

VI. AUTRES TROUBLES COGNITIFS ET ACTUALITÉS

Jacqueline Capeau



Merci. J'ai souhaité que les interventions de Loïc et de Jacques précèdent la mienne parce que je vais reprendre de manière un petit peu plus globale le problème des différentes pathologies qu'on appelle des comorbidités associées au vieillissement, et dedans bien évidemment les troubles neurocognitifs.

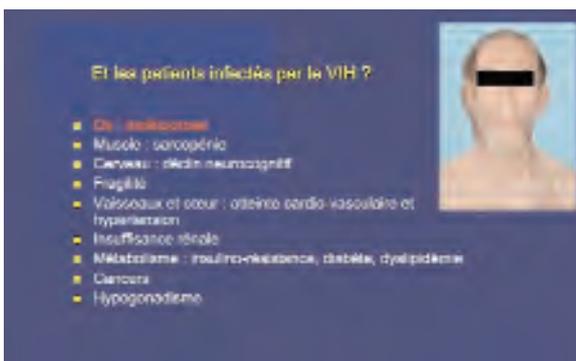


Jacques a déjà abordé ce qu'était le vieillissement, c'est effectivement un processus très complexe, un processus physiologique qui va aboutir à la mort. On va décrire chez les usagers un certain nombre de comorbidités associées au vieillissement, qui vont être des choses qui sont très évidentes pour vous : l'ostéoporose (perte osseuse), la sarcopénie (perte musculaire), les problèmes de peau et de cheveux. -

J'ai été très étonnée d'apprendre que dans certaines consultations, on regardait les problèmes cutanés, c'est pas très classique en tout cas pour le VIH.- On a très largement parlé des problèmes cognitifs, du concept de fragilité, des atteintes cardiovasculaires (infarctus du myocarde et tous les autres risques d'hypertension), de l'insuffisance rénale, des problèmes métaboliques (dyslipidémie et diabète), des cancers, et en fin de compte j'ai rajouté une dernière ligne qui est l'hypogonadisme. Tout ça, c'est pour la population générale, et on considère que dans la population générale, je ne sais pas si Jacques sera d'accord, on parle de patient âgé à partir de 65 ans.



Ce qui est tout à fait frappant, c'est de voir que dans la population des patients infectés par le VIH, on va décrire l'ensemble de ces comorbidités, c'est exactement les mêmes, à un âge qui est très inférieur à celui de la population générale, puisque quelque part, et sans que ça ait été bien défini, on va dire que le patient infecté par le VIH est âgé à partir de 50 ans. Donc on a un espèce de décalage, pas bien justifié, de 15 ans, peut-être, une des explications qui serait à mon avis plutôt favorable, ce serait de dire qu'on a tellement peu de patients qui sont au-delà de 65 ans, on ne peut pas les étudier. Il n'y a que Jacques qui ait réussi à en trouver quelques uns, et qu'effectivement la population des patients infectés par le VIH au-delà de 50 ans commence à devenir, on l'a vu, assez prévalente, mais quoi qu'il en soit, l'idée qu'on a, c'est que les patients infectés par le VIH vieillissent à partir de 50 ans. Je vais montrer très rapidement les différentes anomalies.



On va commencer par les études sur l'ostéoporose. Beaucoup de données sont connues. L'ostéoporose, ou l'ostéopénie, sont évidemment des anomalies qui augmentent avec l'âge, c'est-à-dire que ça touche environ entre 8 et 18% des femmes de plus de 50 ans, en population générale, et 5 à 6% des hommes de plus de 50 ans. Bien évidemment le risque de l'ostéoporose c'est le risque de fracture, qui là aussi augmente avec l'âge et de manière très étroite avec la prévalence de l'ostéoporose. Qu'en est-il dans la population VIH ? Il y a eu beaucoup d'études qui ont été faites et il y avait trois niveaux d'interrogations auxquelles ces études se proposaient de répondre. Premièrement, quelle est la prévalence de l'ostéoporose (l'ostéopénie étant considérée comme beaucoup moins grave) chez les patients infectés par le VIH *versus* la population générale ? Deuxièmement, quel est le risque chez les patients traités *versus* les patients naïfs ? Troisièmement, quel est le risque chez les patients qui sont traités par inhibiteurs de protéase *versus* les patients qui n'ont pas d'inhibiteurs de protéase ? Toutes les études ont été rassemblées dans une grosse méta-analyse qui était publiée il n'y a pas longtemps par Brown : il a rassemblé 11 études réalisées chez presque 900 patients, pour lesquels on trouve tout de même, chez des patients qui ont une moyenne d'âge de l'ordre de 45 ans une prévalence de l'ostéopénie de 65% et de l'ostéoporose de 15%. De toute évidence, on trouve donc des prévalences très supérieures à celles de la population générale de même âge, et ce qui est très frappant, c'est qu'en réalité, cette prévalence est particulièrement importante chez les hommes, alors que la différence chez les femmes infectées par le VIH *versus* les femmes non infectées est moins grande.



Lorsqu'on prend la méta-analyse de Brown, ici premièrement on va répondre est-ce que la prévalence est supérieure chez les patients infectés versus la population générale, la réponse est oui, vous voyez que c'est très significatif, presque 4 fois supérieure. La deuxième question est : est-ce que la prévalence est plus importante

chez les patients traités versus les patients naïfs, et la réponse c'est oui, avec un risque relatif de 2,4. Et la dernière est : est-ce que c'est plus important chez les patients traités par IP ou non traités par IP, et là je suis désolée parce que la diapositive est coupée, la réponse est également oui, mais avec un risque qui est significatif mais qui est de l'ordre de 1,5 si je me souviens bien. Donc oui, il y a évidemment un sur-risque. Dedans, lorsqu'on regarde de manière fine pourquoi, un des éléments qui sort c'est le poids. Vous savez très bien qu'actuellement on évalue un espèce de rapport taille/poids, qu'on appelle l'Index de Masse Corporelle (IMC), et chez les patients infectés par le VIH, l'IMC est très inférieur à celui de la population générale. Je dirais qu'on le trouve en moyenne, chez les personnes infectées, autour de 22, ce qui est très bien, par contre dans la population générale de même âge, il doit être à 25, 26, 27. Donc plus on est mince, plus le risque de perte de la densité minérale osseuse est grande. Une des raisons est que la population des personnes infectées est plus mince que la population générale. Est-ce que ça suffit à expliquer ? Non.

Etude Hippocampe – ANRS 121

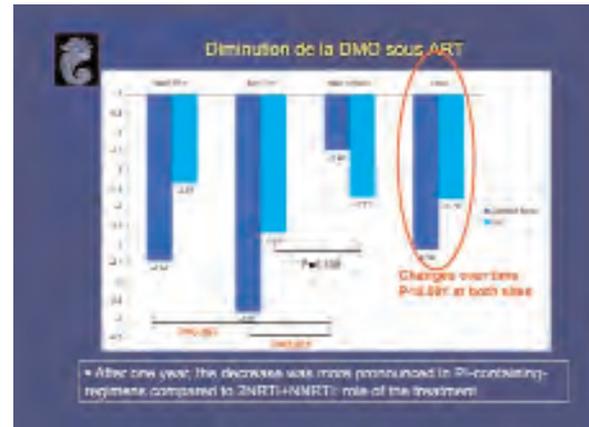
First line PI-containing regimens enhance bone density greater than NNRTI-containing regimen in HIV-1 infected patients: a substudy of HIPPOCAMPE- ANRS 121 final

D Costagliola

FACS 2007
12-13-13-18

• The BMD was impaired in 34 % of patients before starting any ARV suggesting a causative role of HIV

En ce qui concerne, une jolie étude, qui est une étude française ANRS, l'étude Hippocampe que vous connaissez peut-être, le but était d'étudier l'efficacité thérapeutique de plusieurs associations antirétrovirales chez des patients naïfs. Et ce qui est intéressant, c'est que Dominique Costagliola a également montré lors de cette étude réalisée, l'étude de la BMD, la densité minérale osseuse. Premièrement, chez les patients naïfs, lorsqu'on regarde cette BMD, on voit déjà que 34% des patients à l'inclusion, donc avant tout traitement, ont une diminution de la BMD ce qui est tout à fait anormal, vu la tranche d'âge. Deuxièmement, les patients sont mis sous traitement, plusieurs lignes thérapeutiques, et on regarde dans chaque groupe thérapeutique ce qui se passe avec le traitement. Le résultat a été présenté l'année dernière à la CROI par Dominique Costagliola.



Ici vous avez dans le groupe total la mise sous traitement. On regarde la densité minérale osseuse, ça peut se regarder au niveau de la hanche et au niveau de la colonne lombaire. Vous voyez que dans les deux cas, il y a une diminution très significative, c'est-à-dire que le traitement ARV fait baisser la densité minérale osseuse. Quand on regarde les classes thérapeutiques, dans cette étude on montre que c'est la mise sous IP qui va induire en particulier une baisse de la densité minérale osseuse. La réponse est donc oui l'infection et oui le traitement.

Et les patients infectés par le VIH ?

- Ostéoporose
- Maladies opportunistes
- Cerveau : (dépôt neurologique)
- Fractures
- Vasculaires et cœur : atteinte cardio-vasculaire et hypertension
- Insuffisance rénale
- Métabolisme : Insuline-résistance, diabète, dyslipidémie
- Cancer
- Hypogonadisme

Qu'est-ce qu'il en est sur les problèmes de cerveau ?

La persistance du VIH dans le système nerveux central sous ART est associée à une moindre pénétration des molécules anti-rétrovirales et à un déclin cognitif
S Letendre CROI 2009 48-49

- Cognitive impairment can occur or persist during ART. Explanations include co-morbidity, suboptimal ART, persistent neuroinflammation, or persistent HIV replication.
- ART-treated individuals frequently (41%) have low levels of HIV in CSF which is associated with less persistent ART.
- At least a quarter of these individuals appear to have HIV that persists solely within the central nervous system (detectable HIV in CSF but not in blood) and these individuals have much worse cognitive performance than those who appear to have a systemic source of HIV.
- People living with HIV may have cognitive impairment as a result of ART that is inadequately effective in the nervous system.

Bien évidemment, ça a été très bien décrit donc je vais aller extrêmement vite sur l'aspect du déclin neurocognitif et Jacques vient d'y faire allusion, il y a

eu une conférence de Letendre, qui est un chercheur de San Diego. Le point majeur c'est de dire que les patients qui ont une charge virale détectable dans le liquide céphalo-rachidien ont des fonctions neurocognitives détériorées par rapport à ceux qui n'ont pas une charge virale détectable. Pour faire cela, ils ont une évaluation de la charge virale, par ponction lombaire, mais ils ont un taux de détection virale très inférieur à celui qu'on a habituellement dans les labos de virologie parce qu'ils détectent 2 copies par millilitre, au lieu des 50 copies habituelles, dans ce cadre-là ils sont capables de voir qu'il y a ou non du virus qui circule dans le liquide céphalo-rachidien. Ils montrent une association entre les troubles neurocognitifs et la présence de virus dans le LCR, premièrement, et deuxièmement ils montrent qu'il y a certaines molécules qui passent mieux la barrière, et qui du coup sont associées à une meilleure fonction cognitive, par rapport à des molécules qui passent moins bien la barrière. Le bilan, ce que lui recommande, et je pense que c'est assez raisonnable, chez les patients qui ont des signes neurocognitifs, et des patients qui auraient un nadir de CD4 très bas (parce que c'est clairement un signe de sévérité de l'infection, probablement), d'utiliser les molécules qui sont capables de pénétrer dans le cerveau, plutôt que des molécules qui ne pénètrent pas.

Description des cancers classants et non-classants SIDA

	TTEC (n=100)	Classant (n=28)	Non classant (n=72)	Ratio
% Tumeurs	20	93	27	0,3
Adénocarcinome	47	44	49	0,3
% Carcinomes	47	47	59	0,3
Cancer du col de l'utérus (n=5)	14	20	2	0,3
Cancer du sein (n=25)	14	10	17	0,3
CD4 au diagnostic	270 (104-416)	193 (117-269)	328 (160-506)	0,3
% VIH séropositifs	47	93	27	0,3
Score à 12 items	17/45	18/45	15/45	

D. Costagliola

Deuxièmement, tout de même, tout cela a été fait dans une énorme cohorte américaine qui s'appelle la cohorte Charter (et il y avait un poster très intéressant dans cette même cohorte, qu'étudie Scott Letendre), où ils ont regardé s'il y avait une association entre les troubles neurocognitifs et les troubles métaboliques. Dans l'énorme cohorte qu'ils ont, ils ont dû sélectionner 145 patients, chez lesquels il y avait une prise de sang à jeun et qui ont accepté de suivre tous les tests de dépistage que vous a présentés Jacques. Ce sont des patients qui étaient quand même dans un état assez sévère, parce qu'ils étaient avec un nadir de 130, ce qui est relativement bas, 70% avaient eu un diagnostic en période de sida. Chez ces patients, ils ont trouvé 27% de troubles cognitifs, et encore une fois, on retombe dans toutes les études sur cette prévalence, qui est aux alentours

de 25% chez des patients qui sont relativement jeunes (ils avaient 40 et quelques années). Ce qui est intéressant, c'est que lorsqu'ils ont regardé les facteurs qui étaient associés à la présence des troubles cognitifs, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les marqueurs de l'infection, CD4, charge virale, ni plasmatique, ni dans le LCR, ou d'exposition aux ART. Par contre, il se trouvait que la prévalence était plus importante si on avait des problèmes métaboliques (dyslipidémie, augmentation des triglycérides, baisse du HDL), et surtout chez les patients qui avaient un diabète, vous voyez que la prévalence était presque 8 fois supérieure chez les patients qui avaient un diabète. C'est en résonance avec ce qui se passe dans la population générale, on sait très bien que les fonctions cognitives sont associées également aux problèmes métaboliques (les patients diabétiques ont plus de troubles cognitifs). On le constate aussi dans la population infectée par le VIH, en dehors de l'aspect charge virale dans le LCR et donc de l'infection probable à bas bruit dans le cerveau qui libère du virus et qui génère une inflammation comme ce qui a été évoqué. Le métabolisme général retentit également sur les fonctions neurocognitives.

Dysfonctions cognitives et métaboliques chez les patients infectés par le VIH
 cohorte ANRS CO3 Aquitaine / projet CogLoc

- Épidémiologie du VIH : Geneviève Chêne, François Dabis, Charlotte Leclerc
- Épidémiologie et Neuropsychologie : Jean-François Duriegata, Hélène Arino, Nadine Raouf
- Médecine interne et maladies infectieuses : Philippe Minetti, Patrick Meirik, Frédéric Bonnet, Frédéric Daudy, Michel Dizon
- Génétique et appareils locomoteurs : Patrick Delteil, Emma Bantzer, Sandrine Gendy
- Imagerie cérébrale : Michèle Allard, Geneviève Catherine

- Inclusion de 500 patients VIH
- Suivis dans la cohorte Aquitaine GECSA
- Sur 3 services cliniques du CHU de Bordeaux
- Évaluation cognitive, locomotrice et imagerie cérébrale
- Étudier la prévalence des troubles cognitifs et les déterminants de ces troubles

Il y a une énorme cohorte qui a été constituée qui s'appelle la cohorte Aquitaine. Dans cette cohorte ils ont entrepris (bien avant qu'on ait créé ce groupe sur le vieillissement à l'ANRS, puisqu'il a été créé depuis moins d'un an) de faire des études systématiques sur des énormes cohortes de patients, avec plusieurs aspects, donc l'aspect cognitif, Jacques vous en a parlé. Sur l'aspect locomoteur, et ça intéresse énormément de services de laboratoires, ils ont l'intention de suivre 500 patients, il y a également une activité d'imagerie cérébrale qui est prévue, donc là l'étude cognitive vous l'avez vue. Je vais vous montrer rapidement l'étude locomotrice, l'imagerie est en cours.

La dysfonction cognitive, simplement, ce sont des patients jeunes, et donc pour la majorité, il y a très peu de démence. Vous le voyez, c'est soit ce qui est asymptomatique, soit ce qui est léger, comme vous l'a expliqué Jacques, et c'est tout de même par rapport à

Dysfonction cognitive

- Performance déficiente à 2 tests ou plus explorant :
 - l'attention, le langage, la mémoire, les fonctions exécutives ou les fonctions perceptivo-motrices complexes
- Performance (Mild) : Performance inférieure à 1 ET ou plus de scores atteints
- 24 % de troubles cognitifs prévalents
- Parmi lesquels :
 - 38% ANI : asymptomatic neurocognitive impairment
 - 62 % MND : mild neurocognitive disorder
- Facteurs de risque : âge, bas niveau d'éducation, amylase/taux activité protéolytique, stade SIDA, durée CD4
- dans la population âgée < normale > : autour de 3 %

H. Amévy
C. Riviere (CRD) Mars

3% pour des populations de 65 ans, on a une prévalence, et toutes les études le montrent maintenant, très importante des troubles neurocognitifs.

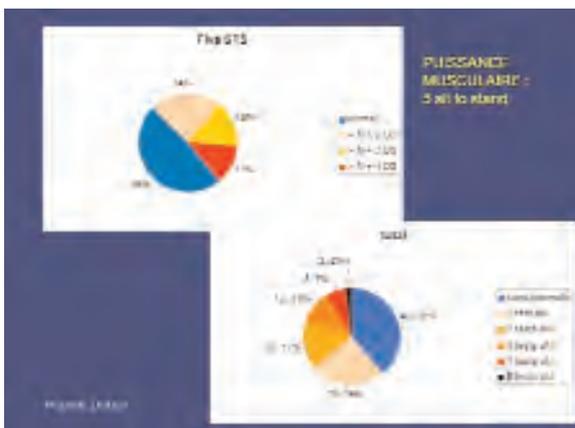
Étude CoglocVIH Cohorte ANRS co3 Aquitaine Capacités locomotrices

E. Berruyer (Stape PhD), C. Serds (MD),
P. Dehall (MD PhD)

MFR - Gériatrie CHU de Bordeaux
6 EA 4136 Université de Bordeaux

- Exploration de différents domaines :
 - Équilibre
 - Marche
 - Performance
 - Puissance musculaire
- Résultats sur 116 sujets

L'autre partie, c'est la partie LOC. Il s'agissait de tester, pas vraiment la fragilité, mais des fonctions en relation avec la motricité. Ce qui est intéressant c'est que depuis qu'on a constitué le groupe vieillissement à l'ANRS, Loïc qui en fait partie et bien sûr les gens de la cohorte Aquitaine, ont décidé qu'ils allaient utiliser les mêmes tests, pour pouvoir reproduire dans la cohorte Aquitaine les tests qui sont utilisés par Loïc, et voir quelle est la prévalence du syndrome de fragilité qu'il vous expliquait tout à l'heure. C'est un travail qui est en cours et qui me semble important. On va tester, vous le voyez, l'équilibre, la marche, l'endurance. Il y a des tas de tests qui sont faits, je ne vais pas rentrer dans les détails.



Il y en a un qui est quand même très intéressant, il a l'air bête comme chou mais en fin de compte il ne l'est pas du tout. On va demander cinq fois de suite à une personne de se lever et de s'asseoir sur une chaise le plus vite possible, et on va la chronométrer. C'est un très bon test pour les capacités motrices, et quand on voit ici les résultats, on voit que moins de la moitié des patients ont une réponse normale, et qu'ensuite vous avez des gens qui ont des réponses partiellement anormales, très anormales, extrêmement anormales. On a détecté dans cette cohorte, quand ils ont fait l'ensemble des tests, en fin de compte qu'il n'y a que 38% des patients qui n'ont aucune anomalie motrice, et qu'ensuite on a des patients qui vont se répartir entre une, deux, trois, cinq anomalies motrices, donc on a vraiment un déficit musculaire.

Qui est liée à quoi ? Ils ont une espèce de fatigue musculaire, ça ne veut pas dire qu'ils ont des troubles neurocognitifs associés. C'est dû certainement au traitement, au vieillissement, à la sarcopénie, parce qu'on voit chez ces patients une fonte musculaire, et donc tout est fait pour faire qu'au niveau moteur, ils aient une réduction de leur capacité motrice. Et cela participe également au vieillissement.

La notion de fragilité

- Consensus pour dire que la fragilité est un « syndrome » caractérisé de ses manifestations étant une conséquence des dérives associées au vieillissement
- Fried et coll. ont proposé la définition d'un syndrome (ou phénotype) de la fragilité, comprenant 5 composantes :
 - Perte non intentionnelle de poids (autoquestionnaire)
 - Faiblesse (force dans le poignet)
 - Épuisement (autoquestionnaire)
 - Lenteur (mesure du temps de marche)
 - Faible niveau d'activité physique (autoquestionnaire)
- Un individu est considéré comme « fragile » s'il présente 3/5 points (sur 5 composantes), et « pré-fragile » s'il en présente 1 ou 2

Loïc Desautels

1^{ère} étude : Fragilité et durée d'infection VIH (1984-1996)

Même prévalence de fragilité chez des hommes de 55 ans infectés depuis > 4 ans et des hommes de >66 ans non infectés Loïc Desautels

Étude de la cohorte MACS (US) sous étude ANRS CHU (Bordeaux)

La notion de fragilité, je ne vais pas du tout y revenir, parce que c'est ce que vous a montré Loïc et ce sont des diapos qu'il m'avait prêtées.

Et les patients infectés par le VIH ?



- Os : ostéoporose
- Muscle : sarcopénie
- Cervicau : déficit neurocognitif
- Fiabilité
- **Troubles du cholestérol, diabète, diabète, dyslipidémie**
- Insuffisance rénale
- **Métabolisme : résistances, diabète, dyslipidémie**
- Cancer
- Hypogonadisme

ART et insulino-résistance

REDUCTION IN DEGREE OF INHIBITION OF INSULIN-MEDIATED GLUCOSE UPTAKE

Results of separate studies of a single dose of PI in asymptomatic individuals, with many followed identical protocol:

Indinavir	-36%
Zalcitabine (full dose)	-10%
LPV/r	-13%
Ampranavir	-4-15%

Acute effects of efavirenz have not been studied, but efavirenz is associated with less insulin resistance in other comparative studies.
Wang, J. Clin. Invest. 2002;110:1547

INSULIN RESISTANCE AND DIABETES AND THYMINE ANALOGUE (NRTI)

Associations of insulin resistance and/or diabetes with thymidine NRTIs in large cohort studies:

- MAACS (2006)
- Swiss Cohort (2007)
- WHR (2007)
- D:A:D (2008)

In general, d4T + ZDV

*Open Arch Intern Med 2005; 135: 2005; Ledergerber, DD 2007; *Ann Intern Med* 2007; 147: 2007; *Diabetes Care* 2008*

J. Mallat

Qu'est-ce qu'il en est au niveau de l'atteinte cardiovasculaire ? Là aussi, c'est quelque chose qui est tout à fait connu maintenant, et qui a été décrit maintenant dans beaucoup d'études, il y a une augmentation de la prévalence des atteintes cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH, prévalence les plaçant à un niveau très supérieur à ce qu'on observe dans la population générale de même âge.

Alors, est-ce que les molécules thérapeutiques ont un rôle délétère ? Oui, ça a été montré par un certain nombre d'études. On a pris des patients volontaires sains, on leur a donné les différents IP ou les analogues nucléosidiques, et on a regardé ce qui se passait au niveau métabolique. On a pu montrer qu'en tout cas, des molécules de première génération comme l'indinavir étaient capables d'induire une diminution de réponse à l'insuline. Quand on a fait avec des molécules qui sont encore très très peu utilisées, en tout cas en France, comme les analogues nucléosidiques comme la stavudine et la zidovudine, là aussi on a pu montrer que ces molécules étaient capables d'induire une détérioration de la fonction métabolique et une insulino-résistance. Le rôle des molécules est tout à fait évident, mais il est loin d'être le seul.

Troubles métaboliques dans la population infectée par le VIH



- Facteurs de risque classiques:
 - Age
 - Race
 - BMI
 - Sexe
 - Alimentation
 - Exercice
- Facteurs de risque spécifiques à l'infection:
 - VIH
 - IP*
 - NRTI
 - Lipodystrophie
 - Lipodystrophie centrale

Pourquoi ? Chez ces patients on va décrire ce qu'on appelle le syndrome métabolique de la population générale, qui est une entité qui va associer une hypertrophie du tissu adipeux au niveau viscéral, une résistance à l'insuline, des problèmes de lipides et des problèmes de sucres. Les facteurs de risque (donc ça c'est dans la population générale, et dans la population VIH) on va remplacer l'obésité abdominale par le fait qu'il y ait une anomalie de la répartition des graisses, et qui peuvent non seulement avoir une hypertrophie viscérale, mais également avoir perdu le tissu adipeux au niveau des membres. Tout ça va être dû à des facteurs très classiques qui sont : l'âge, la race, l'IMC, le sexe, le type d'alimentation et d'exercice, mais il y a des facteurs qui sont spécifiques à l'infection qui vont aggraver ce syndrome métabolique, qui sont l'infection elle-même, les molécules thérapeutiques, et le fait qu'ils ont une redistribution du tissu adipeux.

Qu'en est-il du diabète chez des patients infectés par le VIH ?

- Dans la cohorte APROCO-COPILOTE, qui a suivi des patients mis sous IP en 1997/98

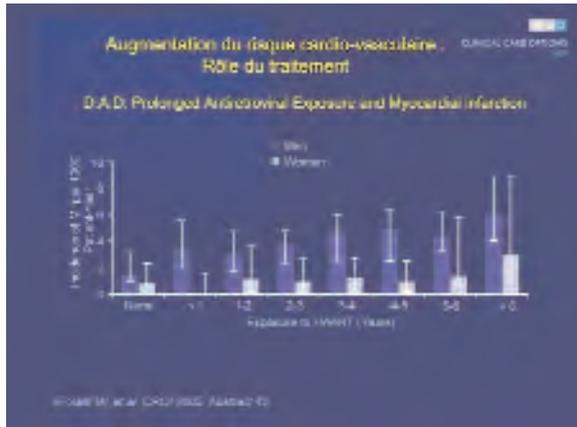
prévalence de survenue d'un diabète :

- 3.8% à M12-M20 chez les hommes et les femmes
- 9% à 8 ans chez les hommes et les femmes

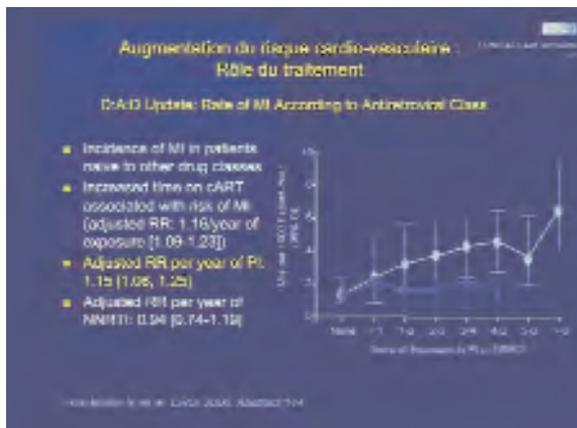
Cohorte APROCO-COPILOTE : étude coordonnée par J. Chastan et S. Chéze, immunovirologie infectieuse, C. Lopez et F. Raff

Alors qu'est-ce qu'il en est pour le diabète ? Vous savez très bien que quand il y a eu l'arrivée de l'indinavir, il y a eu beaucoup de diabètes qui sont apparus chez les patients. Quand on regarde la prévalence du diabète dans la population infectée par le VIH, on voit que cette prévalence augmente. Là, c'est une étude qui est faite dans la grosse cohorte qui est une cohorte APROCO-COPILOTE qui suit plus de 600 patients dans toute la France et qui est aussi une cohorte ANRS. Quand on regarde la prévalence du diabète dans cette cohorte, ce qui est frappant c'est qu'en fin de compte elle est de moins de 4% chez les patients qui sont sous IP

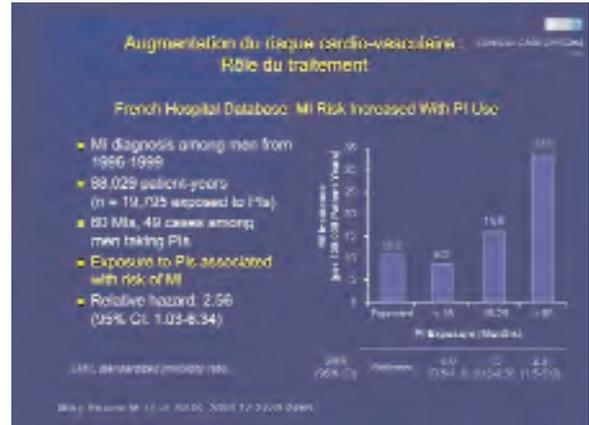
depuis en moyenne un an, et chez les patients qui maintenant sont sous IP ou sans IP, ça dépend, ils ont suivi leur évolution thérapeutique habituelle, elle est de 9% à huit ans après le début de cette cohorte. Cela montre qu'il y a tout de même chez les patients traités depuis longtemps, infectés depuis longtemps, et qui vieillissent, une prévalence du diabète qui est très supérieure à celle de la population générale de même âge et de même poids, puisque c'est les deux critères importants à prendre en compte.



Qu'est ce qu'il en est sur le rôle du traitement dans le risque cardiovasculaire ? Il y a eu plusieurs études tout à fait probantes, et en particulier l'une des plus connues est la grande étude DAD, qui est une étude multicentrique, qui étudie des milliers et des milliers de patients. C'est un groupe de cohortes au niveau européen. Quand on regarde ce qu'a donné cette étude DAD, on voit très bien qu'il y a une augmentation de la prévalence du risque cardiovasculaire chez les hommes, mais aussi chez les femmes, bien que les hommes restent toujours, comme dans la population générale, avec un risque supérieur aux femmes, et ça c'est en fonction de la durée de traitement ARV.



DAD a essayé de voir quelles étaient les molécules qui étaient en cause. Les résultats qui ont été présentés ont montré que celles qui ressortaient de manière prioritaire, dans les études antérieures de DAD, c'était la mise sous IP, alors que les autres molécules ne ressortaient pas de manière significative.

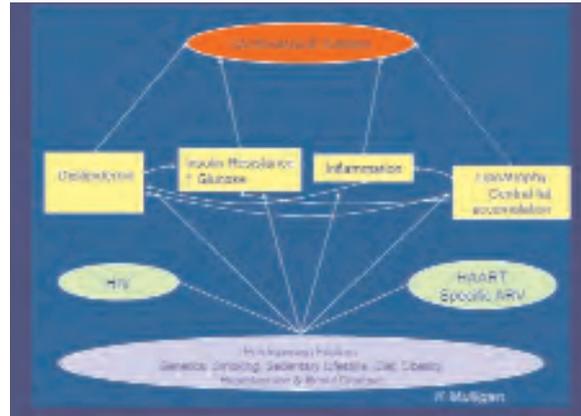


Dans la base hospitalière française, l'équipe de Dominique Costagliola et de Mary-Krause ont retrouvé qu'il y avait une augmentation du risque d'infarctus du myocarde quand les patients étaient mis sous IP, et que cette augmentation était dépendante de la durée sous IP.

Dernier point, vous n'êtes pas sans savoir que l'année dernière il y a eu un poster qui a été présenté à la CROI, venant de l'étude DAD, qui disait que l'abacavir pouvait être associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Ces études ont montré que c'était une mise récente sous abacavir qui était associée. Cela a fait beaucoup de polémique, beaucoup de bruit, ce qui était tout à fait normal, puisque l'abacavir est quand même une des molécules qui est très largement utilisée dans le traitement des patients, parce qu'elle était censée être dénuée d'effets délétères au niveau cardiovasculaire. Dominique Costagliola a repris dans la grande base hospitalière française pour voir si oui ou non, on retrouvait une association avec des molécules thérapeutiques pour les infarctus du myocarde. C'est un énorme travail, ils ont réussi à récupérer presque 300 infarctus du myocarde dans la base de données, et ils ont pris presque 900 contrôles appariés, sans infarctus du myocarde. Ils ont fait tourner les machines et les ordinateurs et les cerveaux et les neurones dans tous les sens, le résultat c'est qu'effectivement, chez les patients sous abacavir depuis moins d'un an, il y a une augmentation du risque d'infarctus du myocarde,

qu'on ne retrouve pas chez les patients traités depuis plus d'un an, qui n'ont pas de sur-risque. Ce risque est observé chez les patients qui avaient une CV indétectable mais pas chez les patients qui avaient une CV détectable. C'est un risque non cumulatif. Ce que trouvent également ces études, c'est qu'en fin de compte il y a également une augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les patients qui sont sous IP, tous les IP sauf le sacinavir qui n'est plus utilisé, et là c'est un risque cumulatif.

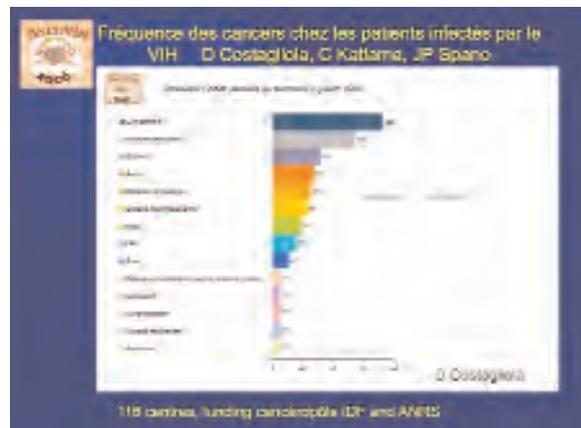
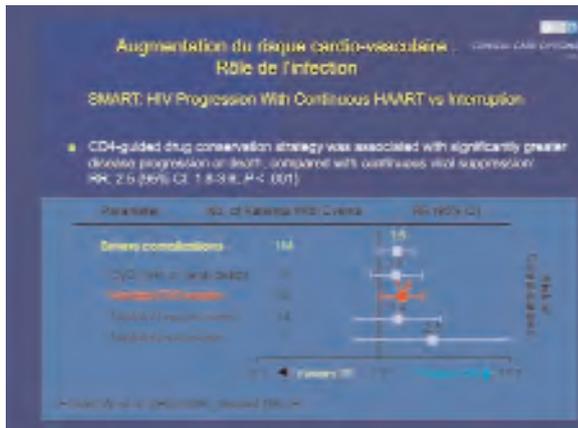
À cause d'importants problèmes techniques intervenus lors de l'enregistrement de cette RéPI, nous n'avons pas été en mesure de retranscrire la fin de l'intervention de Jacqueline Capeau. Veuillez nous excuser Cependant, les diapos qu'elles a présentées, jointes à ce document, permettent de rendre compte de la partie manquante.



Et les patients infectés par le VIH ?



- Os : ostéoporse
- Muscle : sarcopénie
- Cerveau : déficit neurocognitif
- Fragilité
- Veineux et cœur : arthrite cardio-vasculaire et hypertension
- Insuffisance rénale
- Métabolisme : insulino-résistance, diabète, dyslipidémie
- Cancers
- Hypogonadisme



L'infection VIH est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire

- Etude FRAM C. Granfield abstract 146 CROI 2009
 - Même après ajustement pour les facteurs traditionnels de risque cardio-vasculaire, l'infection VIH est caractérisée par une athérosclérose plus sévère mesurée par l'épaisseur intima-média carotidienne.
 - Association indépendante de l'infection VIH et de l'épaisseur intima-média avec une importance équivalente à celle des facteurs traditionnels de risque CV comme le tabagisme.
- L'infection VIH est associée à un maltraitement vasculaire accéléré post-791 CROI 2009, Q. Van Builler
 - Mesure de la vasodilatation brachiale endothélium-dépendante en réponse à l'acétylsalicylate.
 - Réponse diminuée de 25% chez les hommes HIV+ sous de traitement par rapport aux HIV- de même âge (84 ans)
 - Réponse des HIV+ diminue aux sujets normaux âgés 25 ans et plus (82 ans)

Description des cancers classants et non-classants SIDA

	Tous les cancers	Cancers classants	Non classants	SAIDA
N° de patients	25	19	27	33
Age (moyen)	41	46	49	43
Sexe (M/F)	24/1	20/4	22/7	27/6
CD4 (moyenne)	40	45	59	32
Temps de survie médiane (mois)	78	148	2	3
Survie à 1 an (%)	33	53	12	10
CD4 au diagnostic	270	190	228	40
Temps de survie médiane (mois)	174 (16)	204 (11)	174 (6)	120 (3)
Survie à 1 an (%)	41	32	21	31
Survie à 2 ans (%)	22	16	10	16

D. Costagliola

Répartition des cancers non-classants SIDA

	France 20	Hongrie 21	Irlande 22	Pays 23
5 cancers	24	27	11	16
Adénocarcinome	31 (59.4%)	12 (58.1%)	13 (59.4%)	18 (59.4%)
Carcinomes	22	47	24	18
Carcinome épidermoïde (CE)	3	4	5	4
Adénocarcinome	19 (85.7%)	43 (91.4%)	19 (78.6%)	14 (77.8%)
CD4 > 350/mm³	172 (20.9%)	228 (110.9%)	281 (260.9%)	260 (117.4%)
5 VIH < 100/mm³	40	41	30	46
Survie à 12 mois	38%	41%	31%	37%

© Coadopteur

- ### Ménopause chez la femme infectée par le VIH (2)
- Études sur l'âge et les symptômes de la ménopause
 - Les symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur, transpiration, sécheresse vaginale, nervosité, insomnie
 - Prévalence importante chez les femmes HIV+
 - Pas de 60%
 - L'infection VIH augmente la prévalence
 - Associée à des niveaux de dépression, à la présence d'événements négatifs dans la vie
 - Le traitement hormonal substitutif permet de diminuer les symptômes liés à la ménopause
 - Pas d'études disponibles indiquant que le traitement hormonal est associé à des effets secondaires dans cette population

- ### Et les patients infectés par le VIH ?
- 
- Os : ostéoporose
 - Muscle : sarcopénie
 - Cerveau : déficit neurocognitif
 - Fragilité
 - Vasculaire et cœur : maladie cardio-vasculaire et hypertension
 - Insuffisance rénale
 - Métabolisme : insulino-résistance, diabète, dyslipidémie
 - Cancer
 - Hypogonadisme

- ### Hormones de la reproduction et réserve ovarienne
- Les gonades qui préparent la ménopause voient une baisse du nombre des follicules ovariens de la réserve ovarienne
 - Au moment de la ménopause les tous des hormones de la reproduction (dont œstrogène, progestérone, inhibine B, FSH, LH) sont modifiées
 - Pas de différence dans les taux hormonaux chez les femmes HIV+ non traitées et HIV+ ayant des cycles normaux, mais leur équilibre chez les femmes ayant un taux bas de CD4
 - Utilisation de cocaine associée à un taux plus bas d'œstrogène alors que ART associé à un taux plus élevé (revue : *Conds Ménopause 2009*)
 - Évaluation de la réserve ovarienne et dosage de hormone anti-Müllerienne MIS comme mesure de cette réserve (*J. Sifer, Family and Society, 2007, 88.1945*)
 - Le taux de MIS est corrélié à la mesure de la réserve ovarienne chez les femmes VIH+ ou VIH-
 - Pas d'indicateur que l'infection VIH influence le vieillissement ovarien

Hypogonadisme chez l'homme

- Étude de la prévalence des valeurs anormales de testostérone, LH et FSH chez 47 patients infectés par le VIH sous ART avec ZDV/DTG pendant 2 ans
- D. Wunder. *Semin HIV/AIDS Infect. Therapy, 2017, 12.287*

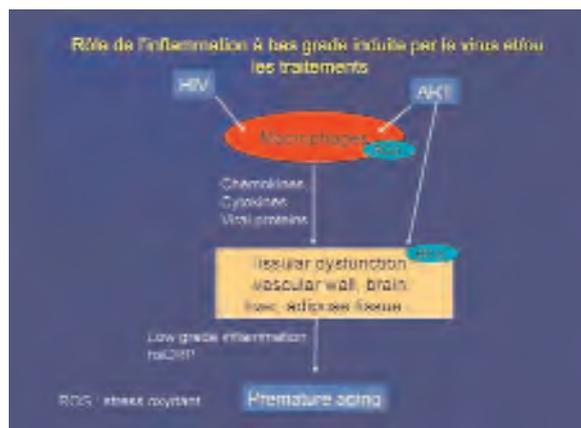
	Avant ART	Après 2 ans de ART
FSH % de valeurs basses	10	12
FSH % de valeurs élevées	4	4
LH % de valeurs basses	34	28
LH % de valeurs élevées	11	11
Testostérone libre % de valeurs basses	70	63
Testostérone libre % de valeurs élevées	1	1

■ La majorité des patients infectés par le VIH présente des valeurs basses de testostérone libre avant traitement et ces valeurs ne sont pas améliorées par un traitement efficace de l'infection

- ### Effet d'un traitement à long terme par la testostérone chez les femmes HIV+ déficientes en androgènes
- S. Dolan, *Looby CROI 2009*
- 25 femmes ayant un taux de testostérone libre < 3 pg/ml (N 1.1- 8.3 pg/ml)
 - Randomisées pour recevoir testostérone (200mg deux fois par semaine, intramusculaire) ou placebo
 - Distribution de la masse minérale osseuse et de la composition corporelle, de la qualité de vie (index de dépression et de fonction sexuelle)
 - À l'inclusion, taux de testostérone libre bas (1.3 pg/ml), IMC de 22 kg/m², densité minérale osseuse basse (0.61 SD à la hanche)
 - Augmentation de la testostérone chez les femmes traitées après 16 m (7.9 vs 0.3 pg/ml pour le groupe placebo)
 - Pas d'effets secondaires plus fréquents, pas de modification des lipides, des marqueurs hépatiques, de la charge virale
 - Augmentation de la masse maigre (1.8 vs 0.8 kg) et de FIMC (1.6 vs 0.8 kg/m²) mais pas de la masse grasse, augmentation de la densité minérale osseuse* (0.01 vs -0.01 à la hanche et au tibia distal)
 - Amélioration des index de dépression et des problèmes affectant la fonction sexuelle

- ### Ménopause chez la femme infectée par le VIH (1)
- Études sur l'âge et les symptômes de la ménopause (*J. M. Coyle, Menopause, 2009, 16.793*)
 - Une survenue plus précoce de la ménopause dans la population générale est associée au tabagisme, au faible niveau d'éducation, à la nulliparité, à un index de masse corporelle bas et à des facteurs génétiques
 - L'âge de la ménopause chez les patientes HIV :
 - 45 ans (Schoenbaum) : le usage de drogues, santé, vie sexuelle, CD4<200 protecteur
 - 44 ans (Coble) : âge antérieur aux femmes non infectées chez les patientes VIH
 - 50 ans (Panty)
 - vs 50 ans chez les femmes non infectées
 - Femmes HIV+ sont plus à risque de présenter une anamnèse prolongée sans effet ovarien (ce qui entraîne une difficulté de diagnostic de la ménopause)
 - Pas de données concluantes en faveur du non d'une age de ménopause plus précoce chez les femmes HIV+

- ### Et les patients infectés par le VIH ?
- 
- Os : ostéoporose
 - Muscle : sarcopénie
 - Cerveau : déficit neurocognitif
 - Fragilité
 - Vasculaire et cœur : maladie cardio-vasculaire et hypertension
 - Insuffisance rénale
 - Métabolisme : insulino-résistance, diabète, dyslipidémie
 - Cancer
 - Hypogonadisme
- Signes de vieillissement prématuré : oui
- Pourquoi ?
- Virus ? système immunitaire ? traitement ?
- Réversibilité ?



anRS

Groupe de travail ANRS VIH et vieillissement

- créé en février 2008
- Jacqueline Dupuis
- Genevieve Ollivier
- Jacques Garaud
- Sandrine Couffin
- Dominique Costagliola
- Laurence Meyer
- Victor Anony
- Fabrice Bartot
- Jean-Paul Vivert
- Michèle Bertola
- Sophie Moulas

Objectifs

- Objectiver le vieillissement accéléré chez les patients VIH
- Evaluer le rôle du virus, de l'immunité, de l'hdv, du traitement
- Peut-on établir des marqueurs de vieillissement de la population générale applicables aux patients VIH?
- Peut-on proposer des solutions pour lutter contre le vieillissement ?
- Quels sont les aspects propres à l'infection VIH chez les patients âgés ?

Suivi et prise en charge du sujet âgé

Suivi régulier

- Surveillance du traitement ART
- Evaluation des paramètres lipidiques et de la glycémie
- Mesure de paramètres nutritionnels
- Mesure de la cholestérolémie et de la vitamine D
- Evaluation de la fonction rénale
- Ferritine, folates, vit B12
- Tests de dépistage des fonctions cognitives
- Tests moteurs, signes de fragilité
- Ostéodensitométrie après plusieurs années de traitement et si facteurs de risque (tabac...)
- Suivi gynécologique, mammographie régulièrement chez les femmes
- Examen proctologique chez les hommes à risque

D'après recommandations de Rollet et S Moulas

Prise en charge

- Modifications des ART si toxique
- Diététique, exercice, arrêt du tabac
- Les anticoagulants chez des patients obèses
- Autres molécules : anti-inflammatoires, statines, aminobiphosphonates, à l'usage

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

>action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

>protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

>internet

[www. actupparis.org](http://www.actupparis.org)

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actup.org/>**

>pif, page des idées folles

La **pif** est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

>les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

>information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)

>avec le soutien de ensemble contre le sida