

VIELLIR AVEC LE VIH, NOUVELLE RÉALITÉ, NOUVEAUX ENJEUX

Jean-Cyr Yombi¹, Jean-Christophe Marot²

Aging with HIV, new reality, new challenges

HIV/AIDS has been transformed into a manageable, chronic condition and the life expectancy of patients living with human immunodeficiency virus (HIV) is now comparable to those without the disease. This is mainly due to the emergence of combination antiretroviral (cARV) therapy. This situation poses many new problems and challenges: persistent inflammation leading to immune activation, multi-morbidities, accumulation of toxicity of antiretroviral treatments, ageing and, finally, overloading of health systems especially in low resource countries. In this article we discuss many of these challenges.

KEY WORDS

HIV, ageing, heart, kidney, bone, neurocognitive impairment

What does this article bring up for us?

It provides a clear synthesis of the challenges ahead in the management of HIV ageing patients.

L'efficacité des nouvelles thérapeutiques antirétrovirales fait qu'aujourd'hui les patients porteurs du VIH ont une espérance de vie quasi semblable à celle de la population générale. Le VIH est donc pour ces patients devenu une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours. Cette situation pose de nouveaux problèmes et défis : inflammation persistante entraînant une activation immunitaire, multi-morbidités, accumulation de la toxicité des traitements antirétroviraux, vieillissement précoce et enfin surcharge des systèmes de santé pas souvent assez organisés ou n'ayant pas les ressources nécessaires pour faire face à l'afflux de ces patients chroniques.

Cet article fait le point sur les défis actuels de leur prise en charge.

Que nous apporte cet article ?

Il fait une synthèse claire des défis à venir de la prise en charge des patients porteurs du VIH.

INTRODUCTION

Dans les années 1980-90, la plupart des patients, porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), mourraient suite à des infections opportunistes car il n'y avait pas de médicament pour freiner l'évolution vers le SIDA. Dans le milieu des années 1990, avec l'apparition des inhibiteurs de protéase, l'espoir de guérir le VIH a fait jour. L'efficacité des nouvelles thérapeutiques antirétrovirales (ARV) fait qu'aujourd'hui les patients porteurs du VIH vivent très longtemps et leur espérance de vie devient quasi proche de celle de la population générale (1). Le VIH est donc devenu une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours. Cette situation pose de nombreux nouveaux problèmes et défis : celui de l'inflammation persistante entraînant une activation immunitaire, des multi-morbidités, de l'accumulation de la toxicité des traitements antirétroviraux, du vieillissement et enfin celui de la surcharge des systèmes de santé pas ou peu organisés ou n'ayant pas les ressources nécessaires pour faire face à l'afflux de ces patients chroniques (2,3). Les déterminants du vieillissement en bonne santé ou du vieillissement actif sont excessivement complexes et intriqués. Entre autres, le vieillissement va tenir compte de la culture, du sexe, de la génétique, de facteurs socio-économiques, du système de santé dans lequel on vit, de l'environnement physique, du style de vie personnelle (4). Chez les patients porteurs du VIH, non seulement cette complexité s'observe mais il faut y rajouter l'infection chronique elle-même et

l'utilisation des thérapies antirétrovirales au long cours et leurs potentielles toxicités.

VIH, VIEILLISSEMENT, ÉPIDÉMIOLOGIE

Quand on examine les différentes cohortes de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à travers le monde, leur nombre ne fait qu'augmenter. Dans la cohorte anglaise, on est passé en 2004 de près de 40 000 patients porteurs du VIH suivis à ± 75 000 patients suivis et on remarque dans cette proportion une augmentation importante du nombre de patients âgés de plus de 50 ans (5). Les projections montrent que d'ici 2020, plus de 50% des patients de nos cohortes auront dépassé l'âge de 50 ans (5). Dans la cohorte de l'UCL-St-Luc, en 2015, 39-40% des patients avaient plus de 50 ans dont 26% d'hommes et 13% de femmes respectivement. Le mode de contamination principale chez les hommes était la contamination homosexuelle alors que chez les femmes, elle était hétérosexuelle. Ceci est aussi le cas aux Etats-Unis, où chez les hommes, 60% du mode de contamination est homosexuel et chez les femmes, 82% est hétérosexuel (6). L'utilisation des drogues intraveineuses est responsable aux USA de 14 à 18% des cas (7).

La question qu'on peut se poser est de savoir pourquoi le nombre PVVIH augmente si drastiquement. Très clairement, l'efficacité des traitements antirétroviraux augmente la survie de ces patients. On peut remarquer d'ailleurs que dans notre cohorte UCL-St-Luc, plus de 37% des patients ont un suivi de plus de 15-20 ans. Ce qui est surtout important de constater dans cette augmentation, c'est que le nombre de nouveaux diagnostics au-delà de l'âge de 50 ans reste important. Aux Etats-Unis, en 2014, les patients âgés de plus de 50 ans représentaient 17% de nouveaux diagnostics (7). Ce chiffre est 16% en Belgique (8).

POURQUOI UNE AUGMENTATION DE NOUVEAUX DIAGNOSTICS AU-DELÀ DE L'ÂGE DE 50 ANS ?

Plusieurs explications sont avancées : la 1^{ère} étant que ces patients utilisent moins de protection lors des rapports sexuels (9), la 2^{ème} étant qu'au fil des années, il y a des modifications au niveau du système de reproduction et au niveau du système immunitaire qui semblent augmenter la susceptibilité au VIH (10), la 3^{ème} est le fait que la plupart des médecins n'ont pas tendance à recommander la réalisation d'un test VIH chez les patients âgés (11). Une autre raison est que les patients âgés, porteurs du VIH et asymptomatiques, auront moins tendance à recourir à des tests ou à se présenter dans des lieux ou structures de dépistage (12). Enfin, lorsque les patients âgés présentent des symptômes qui font penser à une infection chronique comme le VIH, les soignants ont tendance à rechercher d'autres causes, d'autres affections beaucoup plus fréquentes dans la population âgée tels que les cancers. Cette situation va donc conduire à des diagnostics souvent tardifs (13). En 2014 aux Etats-Unis, 40% des

patients âgés de plus de 55 ans avaient été diagnostiqués au stade du SIDA (7). Un diagnostic tardif a de nombreuses conséquences, notamment en termes de retard de mise en route du traitement et de mauvaise reconstitution immunitaire sous traitement antirétroviral. Il y a aussi une plus grande morbi-mortalité, une perte de l'opportunité de prévenir la transmission et enfin, le fait que ces patients arrivent au stade SIDA avec des maladies opportunistes entraînant ainsi un surcoût pour les systèmes de santé. Lorsqu'on analyse d'ailleurs les cohortes de PVVIH, on remarque qu'un des facteurs importants dans la présentation tardive est l'âge supérieur à 50 ans (13).

DIFFÉRENCES PATHOLOGIQUES ENTRE LES PATIENTS VIH POSITIFS ÂGÉS (> 50ANS) ET CEUX QUI SONT BEAUCOUP PLUS JEUNES

Quatre principales différences :

- la réponse immunitaire au traitement antirétroviral est moins bonne chez les patients plus âgés ;
- le nombre de comorbidités est beaucoup plus important ;
- la toxicité des agents antirétroviraux plus grande ;
- les interactions médicamenteuses plus nombreuses du fait de la polymédication.

RÉPONSE IMMUNITAIRE AUX TRAITEMENTS ANTI-RÉTROVIRAUX

Gras *et al.* (14) ont montré que quel que soit le niveau de CD4 auquel on commençait le traitement, les patients âgés de plus de 50 ans avaient, au fil des années de traitement, un moins bon gain en nombre absolu de CD4 (14). Or, on sait très clairement que plus le nombre de CD4 augmente et dépasse le chiffre de 500/μL pendant plusieurs années, plus l'espérance de vie des PVVIH sera augmentée, se rapprochant de celle de la population générale (15).

LE PROBLÈME DE LA MULTICOMORBIDITÉ

Lorsqu'on observe la plupart des cohortes des PVVIH, en les comparant à la population VIH négative, on se rend compte que les patients âgés porteurs du VIH ont beaucoup plus de comorbidités que ceux qui sont VIH négatifs. Par exemple, au-delà de l'âge de 55 ans, plus de 50% PVVIH ont deux ou plus de deux comorbidités. Au-delà de 65 ans, c'est pratiquement 70 à 80% des PVVIH qui ont entre deux et trois comorbidités alors que dans la même tranche d'âge chez les patients VIH négatifs, ce chiffre est d'à peine 50%. Si on regarde plus en détail ces comorbidités, elles semblent survenir 10 ans plus tôt chez les PVVIH par rapport à la population VIH négative (16). Les comorbidités significativement plus importantes sont l'hypertension artérielle (HTA), l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les pathologies hépatiques, rénales et les cancers (16). La durée d'exposition au VIH a également un impact au niveau du nombre de

comorbidités. On voit très clairement qu'une durée d'exposition au VIH de 20 ans double le nombre de comorbidités au-delà de l'âge de 75 ans (17). Obel *et al.* ont montré que lorsqu'un patient était porteur du VIH et répondait bien à ses traitements, il avait une survie quasi égale à celle de la population normale (18). Par contre, lorsque celui-ci présentait des comorbidités, il avait une survie nettement inférieure. Les PVVIH alcooliques et utilisateurs de drogues intraveineuses payaient un tribut nettement plus important encore en terme de survie.

La multimorbidité a très clairement un impact sur la survie des patients. L'abus d'alcool, l'utilisation de drogues intraveineuses, le tabagisme, les co-infections hépatites B et C ont également un impact majeur sur l'espérance de vie des PVVIH comme l'ont démontré très récemment les résultats de la cohorte californienne (Kaiser Permanente) présentés par Marcus *et al.* en 2016 à la Conférence des rétrovirus et infections opportunistes (CROI) à Boston (1).

QUEL EST LE MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE POUVANT EXPLIQUER CETTE MULTIMORBIDITÉ ?

Le principal mécanisme actuellement accepté est celui basé autour de l'inflammation chronique qui entraîne une activation immunitaire et qui augmenterait le risque de comorbidités chez les PVVIH. Un patient non traité pour le VIH aura une réplication virale, une perte des cellules immunorégulatrices également et une perte de l'intégrité de la muqueuse du tube digestif qui va entraîner une translocation microbienne. L'ensemble de ces différents éléments, réplication virale, perte de l'intégrité des cellules immunorégulatrices, perte de l'intégrité de la muqueuse digestive et translocation microbienne, va conduire à une inflammation chronique persistante qui va entraîner une activation immunitaire, une élévation des marqueurs de coagulation et une augmentation du risque de co-infection. Ces différents mécanismes associés à des facteurs traditionnels de risque tels que la dyslipidémie, le tabac, la lipodystrophie, l'hypertension artérielle, l'obésité, l'abus de drogues, qui sont plus fréquents chez les PVVIH vont entraîner une augmentation de l'incidence des comorbidités (19). Le traitement antirétroviral même précoce va ralentir la réplication virale entraînant une diminution de l'inflammation mais pas un arrêt de cette inflammation chronique.

Ce mécanisme de l'inflammation chronique a été démontré dans plusieurs cohortes. Dans l'étude SMART on constate qu'un taux élevé des marqueurs inflammatoires (IL6, CRP ultrasensible, D-Dimères) était associé à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (20). Cependant, quand on regarde le travail réalisé par Koostra *et al.* sur les marqueurs immunologiques d'activation immunitaire et de sénescence, les marqueurs d'activation immunitaire, sont plus importants chez les PVVIH que chez les personnes VIH négatives mais par contre les marqueurs de sénescence étaient augmentés aussi bien chez les PVVIH que chez les personnes VIH

négatives. La différence se marquait uniquement lorsqu'on comparait entre la population VIH positif et une population plus jeune de donneurs de sang (21). Cette dernière étude montre la nécessité d'utiliser de bons modèles comparatifs pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

QUELLES SONT CES COMORBIDITÉS ?

Il s'agit, au niveau neurologique, d'une dégradation des fonctions neurocognitives voire de la démence. Au niveau des pathologies cardiovasculaires, notons l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'hypertension artérielle, la fibrillation auriculaire. Il y a des pathologies métaboliques avec intolérance glucidique, diabète, troubles lipidiques, lipodystrophie, l'obésité. Au niveau ostéoarticulaire, on note l'ostéopénie et l'ostéoporose avec les risques fracturaires, la déficience en vitamine D, les ostéonécroses. Les pathologies au niveau du foie avec le vieillissement au niveau du foie, les co-infections hépatite B et hépatite C ; au niveau rénal on note augmentation de la fréquence des insuffisances rénales chroniques, dégradation progressive de la fonction rénale, des atteintes tubulaires. Enfin des pathologies néoplasiques liées ou non à l'immunodépression (poumons, etc...)

VIH ET SYSTÈME CARDIOVASCULAIRES

Plusieurs travaux ont montré le lien entre le VIH et les affections cardiovasculaires (22-24). On remarque un nombre accru d'infarctus du myocarde chez les PVVIH et, par comparaison à la population VIH négative, à partir de l'âge de 45-54 ans, il y a un nombre plus important de ces infarctus du myocarde (22). Le VIH augmente le risque de faire un AVC ischémique (23) et, chez les PVVIH masculin, il y a une prévalence accrue de plaques au niveau des artères coronariennes (24). Frieberg *et al.* qui étudient la cohorte des vétérans américains ont très clairement montré que les infarctus du myocarde et même l'ensemble des pathologies cardiovasculaires sont beaucoup plus importantes dans les populations des patients VIH positifs comparés aux populations VIH négatifs et cet impact est plus marqué à partir de l'âge de 40 ans (25).

Rotger *et al.* ont étudié l'interaction des différents facteurs traditionnels de risque cardiovasculaire et le VIH lui-même, sur la survenue des évènements cardiovasculaires (26). Très clairement, dans leur analyse multivariée, ils montrent que les facteurs de risque traditionnels comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète, les antécédents familiaux de maladie coronarienne, l'âge, ont un impact sur la survenue des affections cardiovasculaires. Ils ont également montré que l'utilisation récente des antirétroviraux, particulièrement l'abacavir (ABC), est associée à un risque d'augmentation d'évènements cardiovasculaires. Ce dernier point reste très controversé (26). Il est donc très clair que les facteurs de risque traditionnels sont un grand contributeur de la survenue des maladies coronariennes chez les PVVIH et il est aussi intéressant de voir que le VIH en lui-même joue un rôle et l'utilisation de certains antirétroviraux augmenteraient ce

risque. Or, dans la population générale, on a montré que l'accumulation de ces facteurs cardiovasculaires avait un effet synergique dans l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Il est donc très important de lutter contre l'ensemble de ces facteurs de risque traditionnels si nous voulons réduire le nombre d'accident cardiovasculaire chez les PVVIH comme dans la population générale. Petoumenos *et al.* (27) ont montré que lorsqu'on luttait efficacement contre ces facteurs de risque traditionnels, on diminuait de façon drastique le risque de survenue d'événement cardiovasculaire.

Les études récentes faites dans la cohorte NA-ACCORD montrent que l'élimination du tabac pourrait éviter 38% des infarctus de type 1 et 22% des infarctus de type 2. Le contrôle de l'hypertension pourrait éviter 41% d'infarctus de type 1 et 26% d'infarctus de type 2. L'élimination totale du cholestérol pourrait prévenir 43% d'infarctus de type 1 et l'élimination du diabète pourrait réduire de 8% les infarctus de type 2 et le fait d'éviter la progression vers l'insuffisance rénale chronique de grade 4 pourrait avoir le même impact sur les infarctus myocardiques de type 2 (28).

Au fil des années, on va voir évoluer le spectre des affections cardiovasculaires. Dans les années 1980-1990, avant l'avènement des traitements antirétroviraux, on voyait surtout des effusions péricardiques avec des cardiomyopathies dilatées. Avec l'avènement des antirétroviraux après l'année 1996, on a vu apparaître des cardiopathies ischémiques, des artériopathies périphériques et on voit tout doucement apparaître plus d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). On prédit qu'avec la poursuite de ces traitements antirétroviraux et la survie augmentée des patients qui en découle, dans les années 2020, on verra surtout apparaître des dysfonctions diastoliques, des morts subites et beaucoup de fibrillation auriculaire (29).

VIH ET REINS

Quand on regarde les différentes cohortes européennes, comme la cohorte ICONA qui est une cohorte italienne (30), on remarque qu'entre 2004 et 2014, il y a une augmentation d'environ 25% des patients ayant une filtration glomérulaire (eGFR) inférieure à 60 ml/min (IRC). En 2004, il y avait environ 4.9% de ces patients qui avaient une eGFR inférieure à 60 ml/min. En 2014, il y avait à peu près 30.2%. Cette même cohorte nous signale que le nombre des événements cardiovasculaires a augmenté de 14%, le nombre de diabétiques de 4.4%, le nombre de patients avec hypertension artérielle de 16.3%, le nombre de dyslipidémie de 16.6%, le nombre de co-infection hépatite C et hépatite B a augmenté mais dans une très faible proportion. Il y a une augmentation de l'obésité de 3.1% et l'alcool a augmenté de 2.3% mais, la très bonne nouvelle, est qu'il y a une diminution d'environ 8.4% du tabagisme. Cette augmentation de certains facteurs cardiovasculaires tels que l'hypertension et le diabète, entraîne *de facto* un risque accru d'insuffisance rénale (30). Ceci a été confirmé dans la cohorte française Aquitaine où

on voit qu'entre 2004 et 2014, le nombre de facteurs de risque de l'insuffisance rénale a quasiment doublé (31-32). L'insuffisance rénale chronique chez les PVVIH était classiquement divisée en celle qui était associée à l'infection VIH comme l'HIVAN, HIVIC et la microangiopathie thrombotique (33). Ces pathologies ont fortement régressé avec la mise en route des traitements antirétroviraux. Ce que l'on voit de façon plus fréquente, ce sont celles non associées au VIH comme l'insuffisance rénale chronique associée à l'hypertension, au diabète, aux maladies cardiovasculaires et aux uropathologies (33). On voit également augmenter un nombre d'insuffisance rénale liée à l'exposition à des traitements non antirétroviraux comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Quand on regarde les facteurs de risque d'insuffisance rénale chez les PVVIH, très clairement, l'augmentation de l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète constituent des gros pourvoyeurs d'insuffisance rénale chronique (34). L'utilisation de certaines médications, notamment le tenofovir, l'indinavir, l'atazanavir, semble être un facteur de risque associé à l'insuffisance rénale chronique dans la cohorte européenne publiée par Mocroft *et al.* en 2010 (34).

Il est intéressant de diagnostiquer ou dépister tôt ces patients VIH avec des insuffisances rénales chroniques ou à risque d'IRC car cela nous permet d'identifier ceux qui sont à risque cardiovasculaire, ceux qui vont progresser vers l'insuffisance rénale terminale et le décès. Il est également intéressant de les dépister, de les identifier car il y a une certaine importance dans le choix d'utiliser l'abacavir plutôt que le tenofovir, tout en sachant que l'insuffisance rénale chronique de grade 3-4 confère à elle seule un haut risque cardiovasculaire. D'où l'idée actuelle d'aller vers des schémas évitant des associations contenant soit de l'abacavir ou du tenofovir ou alors aller vers l'utilisation du nouveau tenofovir alafenamide (TAF). Chez ces patients, nous allons également éviter d'autres médications toxiques tels que l'atazanavir, les AINS et autres médications néphrotoxiques. Enfin ces patients avec une insuffisance rénale chronique auront un effet plus marqué en terme de réduction artificielle de la filtration glomérulaire avec le cobicistat sans pour autant que cela affecte la filtration glomérulaire réelle (35).

Si on regarde la progression vers l'insuffisance rénale terminale et le décès, on voit que dans une cohorte de PVVIH suivi pendant 66 mois, les patients qui avaient une insuffisance rénale de grade 2, 80% étaient encore en vie à 66 mois avec une progression vers l'insuffisance rénale terminale de 1.1% ; ceux qui avaient une IRC de grade 3, 74% étaient encore en vie avec une progression vers l'insuffisance rénale terminale de 1.3% et ceux qui avaient une insuffisance rénale de grade 4, 34% étaient en vie après 66 mois avec une progression vers l'insuffisance rénale terminale de 20% (36). Il est donc intéressant non seulement de lutter contre les facteurs de risque classiques qui vont entraîner le développement des maladies cardiovasculaires mais également de contrôler l'hypertension, le diabète car plus les PVVIH vont vieillir, plus ils seront à risque de développer une insuffisance

rénale chronique et une progression vers l'insuffisance rénale terminale et le décès.

L'atteinte tubulaire est plus rare et est de l'ordre de 6% (37). Des médicaments comme le ténofovir, indinavir ou l'atazanavir ont été incriminés. Le syndrome de Fanconi qui est l'expression terminale de cette atteinte tubulaire est rarissime (0,3-1%) et n'a été décrit que chez les patients qui avaient déjà au départ une filtration glomérulaire réduite, qui étaient traités par du tenofovir en présence d'un inhibiteur de protéase boosté au ritonavir et un indice de masse corporelle (IMC) faible (38).

VIH ET OS

Quand on regarde la POPPY cohorte, on remarque que les PVVIH âgés de plus de 50 ans avaient plus d'ostéopénie et plus d'ostéoporose que les patients porteurs du VIH qui avaient moins de 50 ans ou ceux qui étaient VIH négatifs qui avaient plus de 50 ans (39). Par exemple, au niveau de la hanche et la tête du fémur, on remarque que chez les PVVIH âgés de plus de 50 ans, 68% avaient un DEXA-scan normal alors que chez les PVVIH âgés de moins de 50 ans, 80% avaient un DEXA-scan normal, cette proportion était identique chez les patients VIH négatif âgés de plus de 50 ans. Si on regarde la colonne vertébrale, chez les PVVIH de plus de 50 ans, 52% avaient un DEXA-scan normal alors que chez les PVVIH de moins de 50 ans, 70% avaient un DEXA-scan normal. Chez les patients VIH négatifs, âgés de plus de 50 ans, 76% avaient un DEXA-scan normal (39). L'ostéopénie et l'ostéoporose sont donc beaucoup plus fréquentes dans la population VIH positive surtout dans la tranche d'âge de plus de 50 ans. Il sera donc important de prévenir et de lutter contre l'ostéopénie et l'ostéoporose. Il y a des facteurs modifiables : apport de calcium et de vitamine D, pratique de l'exercice physique, arrêt du tabac, l'alcool et l'abus des drogues récréatives (40).

VIH ET FRAGILITÉ (FRAILTY)

On sait qu'au-delà de 65 ans, 10% des patients vont présenter une fragilité (*frailty*), qui augmentera pour atteindre 50% au-delà de 85 ans (41). Or, on sait que plusieurs facteurs contribuent à la fragilité au fil des années. Comparé à la population générale, les PVVIH âgés vont perdre la possibilité de réaliser les activités de la vie courante, le risque est 2-3 fois plus important que dans la population générale et ce risque de réduction des activités de la vie courante est lié surtout à la dysfonction neurocognitive, au statut socio-économique et au style de vie plus qu'à des facteurs liés au VIH lui-même. On sait également que les PVVIH vont faire plus des chutes que les patients VIH négatifs et ceci à un âge beaucoup plus jeune. Or, les chutes sont un facteur de risque significatif de morbi-mortalité dans la population générale. Dans l'étude (ACTG A5322), qui évaluait la fragilité et le risque des chutes chez les PVVIH, on remarque qu'au-delà de 50 ans, il y avait 20,7% de chutes et ce chiffre atteignait les 26% après l'âge de 60 ans (42). On voit que les patients plus fragiles présentaient des chutes dans 49% de cas

contre 12% chez les patients moins fragiles. Les chutes conduisaient à 5% de fracture au total. Chez les patients âgés, lorsqu'ils tombent, le risque est la fracture du col du fémur qui grosso modo à un risque de mortalité de 25-30% dans l'année. On sait que ce risque de mortalité est triplé voire quadruplé chez les patients ayant plus de trois comorbidités. Il faut se souvenir que les PVVIH, ont une prévalence élevée de 2 à 3 comorbidités et ceci à un âge beaucoup plus jeune que dans la population générale d'où l'intérêt de lutter contre la fragilité mais également lutter contre le risque de chute qui peut avoir des conséquences importantes sur la morbi-mortalité des PVVIH.

VIH ET ATTEINTE NEUROCOGNITIVE

Il est très difficile de définir les atteintes neurocognitives tant elles peuvent varier en fonction du score qu'on utilise (43). Dans un travail publié récemment, on voit que les PVVIH avaient plus d'atteintes de la fonction neurocognitive que les personnes VIH négatives et on voit que la différence se faisait au niveau de certains domaines notamment de l'apprentissage verbal et visuel, au niveau de l'attention visuelle et de la rapidité d'apprentissage (44). Ce qui fait qu'on peut avoir des différences en fonction de l'instrument d'évaluation qui a été utilisé. En résumé, le nombre d'atteintes neurocognitives chez les PVVIH âgés semble être nettement plus important que chez les personnes VIH négatives et une des différences est surtout marquée dans le fait que les PVVIH âgés avaient une atteinte beaucoup plus précoce que les populations âgées VIH négatives avec une différence de 10 ans. Une bonne nouvelle cependant, est que globalement ces atteintes neurocognitives chez les PVVIH régressent comme on peut l'observer dans la population générale (45). On voit que la réduction se marque au fil des années non seulement chez les patients de moins de 50 ans mais également chez les patients de plus de 50 ans. On voit même qu'en fonction du degré d'études, il y a une nette régression surtout chez les patients ayant plus de 13 ans d'études par rapport à ceux qui ne l'ont pas. Il est très difficile d'expliquer pourquoi il y a une réduction de ces différentes atteintes neurocognitives tant les mécanismes sont complexes. Une explication qu'on pourrait fournir est que les PVVIH sont traités et donc il y a une diminution de la répllication virale, ils sont traités tôt et donc il n'y a moins d'impact de l'immunosuppression prolongée, il y a également une réduction de la consommation de tabac et des efforts sont en cours pour réduire aux maximum les autres facteurs de risques vasculaires.

LA TOXICITÉ DES MÉDICATIONS ANTIRÉTROVIRALES

La proportion des patients porteurs du VIH et âgés de plus de 50 ans est en nette augmentation. Ceci va donc s'accompagner des modifications physiologiques liées au vieillissement. Nous avons également vu qu'il y aura un nombre plus important d'atteinte hépatique et un nombre croissant de patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique. Ceci va entraîner une gestion différente

des médicaments antirétroviraux pour éviter des toxicités. Compte tenu de la spécificité de certains antirétroviraux, notamment les inhibiteurs boostés aux protéases, on va voir apparaître un certain nombre important d'interactions médicamenteuses. Une méta-analyse récente montre que les schémas de traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne sont très efficaces quelles que soient les combinaisons utilisées mais la tolérance et les effets secondaires sont moindres avec les nouvelles classes de médicaments comme les inhibiteurs des intégrases (46). Dans ces inhibiteurs de l'intégrase, le raltegravir ainsi que l'elvitegravir boosté au cobicistat mais surtout le dolutegravir ont une très grande efficacité mais elle diffère un peu de par leur profil de tolérance où le dolutegravir et le raltegravir semblent être les mieux tolérés et causer le moins d'interactions médicamenteuses alors que l'elvitegravir du fait qu'il est boosté au cobicistat présente un peu plus d'interaction médicamenteuse. Le choix dans les traitements antirétroviraux devra tenir compte de ces différentes spécificités ainsi que de l'âge croissant de nos patients. Au niveau pharmacologique, par exemple si on regarde le darunavir boosté au ritonavir, on voit que l'élimination semble diminuer avec l'âge et que l'aire sous la courbe (AUC) du ritonavir est aussi augmentée (47). L'âge du patient joue significativement dans la clearance du dolutegravir ce qui pourrait entraîner des effets secondaires chez les patients un peu plus âgés. On sait aussi clairement que si l'AUC du ritonavir augmente, celui-ci pourrait entraîner l'augmentation par exemple du tenofovir dont la pharmacologie est également modifiée chez les patients avec une IRC avec une AUC plus importante et une élimination un peu plus lente (48). Si la concentration du tenofovir augmente, celle-ci pourrait avoir une toxicité plus importante au niveau du rein et des os d'où d'ailleurs l'idée de mettre sur le marché le tenofovir alafenamide fumarate (TAF) qui présente un profil pharmacologique différent entraînant moins d'effets secondaires, rénaux et osseux, ce qui pourrait être bénéfique chez les patients âgés de plus de 50 ans (49).

POLYPHARMACIE ET PATIENTS VIH

Beaucoup d'études réalisées sur la polypharmacie et le VIH montrent que, comparé à la population générale que

ce soit chez les hommes ou les femmes, si on considère la définition de polypharmacie comme l'utilisation concomitante de plus de 5 médicaments, les PVVIH sont beaucoup plus polymédiqués que les patients âgés du même âge dans la population générale. La différence se fait surtout dans les classes des analgésiques, des anti-infectieux, des médicaments à visée gastro-intestinale, des médicaments à visée système nerveux central et respiratoire. Chez ces patients, un des problèmes sera la gestion des interactions médicamenteuses et le problème de l'adhérence au traitement antirétroviral (50).

CONCLUSION

Nous assistons dans toutes les cohortes à une augmentation de l'âge des PVVIH. D'ici 2020, plus de 50% de la population des PVVIH aura plus de 50 ans. Du fait que le VIH est devenu une maladie chronique et du fait de l'utilisation à long terme des médicaments antirétroviraux, il y a de nouveaux problèmes qui apparaissent dans la gestion de ces PVVIH notamment la gestion des nombreuses comorbidités, la gestion de la toxicité des médicaments antirétroviraux auquel s'associe la polypharmacie qui pose le souci des interactions médicamenteuses et celui de l'adhérence au traitement. On assiste à un phénomène nouveau avec des enjeux nouveaux qui est celui de l'effet du vieillissement sur la gestion d'une pathologie devenue chronique et d'un autre côté nous allons assister à l'effet d'une infection chronique entraînant de l'inflammation chronique et une activation immunitaire et son impact sur un processus de vieillissement de cette population. Il est intéressant de voir que les nouvelles recommandations internationales, notamment celles de EACS (51) nous incitent à dépister chez tous nos patients le risque cardiovasculaire, le diabète, la dyslipidémie, l'atteinte neurocognitive, la dépression, le cancer, l'ostéopénie et l'ostéoporose, les pathologies rénales et hépatiques ainsi que la dysfonction sexuelle. On nous incite aussi à adapter nos traitements antirétroviraux en fonction du risque de chaque patient et en tenant compte de l'âge. Pour y parvenir, il sera nécessaire d'instaurer une prise en charge multidisciplinaire appropriée pour éviter d'aggraver les comorbidités ou du moins les prévenir.

RÉFÉRENCES

1. Marcus JL, Chao C, Leyden W *et al.* *Narrowing the gap in life expectancy for HIV+ compared with HIV- individuals.* Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, abstract 54, 2016.
2. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis* 2016 Oct 15. pii: S1201-9712(16)31187-0. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.004
3. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013 Apr 3;309(13):1397-405.
4. World Health Organization. *Active Ageing: a Policy Framework.* Geneva: World Health Organization; 2002
5. Power L, Bell M, Freemantle I. A national study of Ageing and HIV(50 plus). <https://www.jrf.org.uk/sites/default/files/jrf/migrated/files/living-with-HIV-full.pdf>.
6. CDC. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2014. *HIV Surveillance Report* 2015;26. Accessed July 1, 2016.
7. CDC. Diagnoses of HIV infection among adults aged 50 years and older in the United States and dependent areas, 2010-2014. *HIV Surveillance Supplemental Report* 2016;21(2). Accessed July 1, 2016.
8. Epidémiologie du SIDA et de l'infection à VIH en Belgique .Situation au 31 décembre 2014. <https://epidemiowivisp.be/ID/reports/Epidémiologie%20>

RÉFÉRENCES

- du%20Sida%20et%20de%20l'infection%20à%20VIH%20en%20Belgique%20(2014).pdf
9. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al; OAR Working Group on HIV and Aging. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Jul 1;60 Suppl 1:S1-18.
 10. Conde DM, Silva ET, Amaral WN, et al. HIV, reproductive aging, and health implications in women: a literature review. *Menopause* 2009 Jan-Feb;16(1):199-213.
 11. Harawa NT, Leng M, Kim J, Cunningham WE. Racial/ethnic and gender differences among older adults in nonmonogamous partnerships, time spent single, and human immunodeficiency virus testing. *Sex Transm Dis* 2011 Dec;38(12):1110-7.
 12. Siegel K, Schrimshaw EW, Dean L. Symptom interpretation: implications for delay in HIV testing and care among HIV-infected late middle-aged and older adults. *AIDS Care* 1999 Oct;11(5):525-35.
 13. Yombi JC, Jonckheere S, Vincent A, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus HIV diagnosis results of a Belgian single centre. *Acta Clin Belg* 2014 Jan-Feb;69(1):33-9.
 14. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al; ATHENA, Netherlands National Observational Cohort Study. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jun 1;45(2):183-92.
 15. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) CO8 APROCO-COPILOTE Study Group; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) CO3 AQUITAINE Study Group. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Sep 1;46(1):72-7.
 16. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, et al; AGEHIV Cohort Study Group. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014 Dec 15;59(12):1787-97
 17. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, et al. *HIV duration of 20 Years in 75 year olds Doubles Multimorbidities and Polypharmacy Rates & This Causes Using HAART with Less Drugs in the Regimen - Silver champions from the GEPPCO cohort (Geriatric Patients living with HIV/AIDS): a case control study of people above 75 years of age addressing Multimorbidity Polypharmacy and Antiretrovirals' Prescription in old HIV patients.* 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, September 12-13, 2016, New York
 18. Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6(7):e22698. doi: 10.1371/journal.pone.0022698.
 19. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141-55.
 20. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group1, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
 21. Koostra N. *Immunological Ageing in HIV-1 Positive Individuals on Combination Antiretroviral Therapy (cART) Compared to Appropriately Selected Controls and Blood Bank Donors.* EACS Online Library. Oct 22, 2015; 114943
 22. Triant VA1, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jul;92(7):2506-12. Epub 2007 Apr 24.
 23. Chow FC, Regan S, Feske S, et al. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Aug 1;60(4):351-8.
 24. Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2014 Apr 1;160(7):458-67.
 25. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013 Apr 22;173(8):614-22.
 26. Rotger M, Glass TR, Junier T, Lundgren J, et al. Contribution of genetic background, traditional risk factors, and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons. *Clin Infect Dis* 2013 Jul;57(1):112-21.
 27. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, et al; D:A:D study group. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med* 2014 Nov;15(10):595-603.
 28. Palella FJ, Althoff KN, Moore RD, et al. Abacavir use and risk for myocardial infarction in the NA-ACCORD. Program and abstracts of the 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015; Seattle, Washington. Abstract 749LB.
 29. Shah MR. The Broad Spectrum of HIV-Related Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail* 2015 Aug;3(8):600-2.
 30. d'Arminio Monforte A, Aragão F, De Luca A, Maggolino F, Cingolani A, Mazzotta F, et al. *Evolution of comorbidities in HIV patients in Italian ICONA cohort: cross-sectional analysis in 2004 and 2014.* abstract TUPEC129, AIDS conference 2016, Durban 18-22
 31. Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, Cazanave C, Lazaro E, Duffau P, et al. *Evolution of risk factors for chronic kidney disease in the French ANRS CO3 Aquitaine cohort, 2004-2014.* abstract TUPEC128, AIDS conference 2016, Durban 18-22 July, Durban.
 32. Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, et al. *HIV patients today and 10 years ago: do they have the same needs? Results from cross-sectional analysis of ANRS CO3 Aquitaine cohort.* *HIV Drug Therapy* 2016. Glasgow, October 23-26, 2016. Abstract 0212, 2016.
 33. Post FA. Managing chronic kidney disease in the older adults living with HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2016 Nov 8.

RÉFÉRENCES

34. Mocroft A, Kirk O, Reiss P *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.
35. Nathan B, Bayley J, Waters L, Post FA. Cobicistat: a Novel Pharmacoenhancer for Co-Formulation with HIV Protease and Integrase Inhibitors. *Infect Dis Ther* 2013 Dec;2(2):111-22.
36. Keith DS1, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004 Mar 22;164(6):659-63.
37. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Oct;26(10):3224-9.
38. Gupta SK, Anderson AM, Ebrahimi R, *et al.* Fanconi syndrome accompanied by renal function decline with tenofovir disoproxil fumarate: a prospective, case-control study of predictors and resolution in HIV-infected patients. *PLoS One* 2014 Mar 20;9(3):e92717.doi:10.1371/journal.pone.0092717. eCollection 2014.
39. A Prospective, Observational Study to Examine the Effects of Ageing on the 'Pharmacokinetic and Clinical Observations in People Over Fifty' (POPPY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737047>
40. Alvarez E, Belloso WH, Boyd MA, *et al.* Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective. *Curr Opin HIV AIDS* 2016 May;11(3):268-76.
41. Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016 Dec;13(6):340-348.
42. Tassiopoulos K, Abdo M, Susan L *et al.* *Frailty and the Risk of Falls in HIV-Infected Older Adults in the ACTG A5322 Study*. 7th International Workshop on HIV and Aging, September 26-27, 2016, Washington, DC
43. De Francesco D, Underwood J, *et al.*; POPPY study group. Defining cognitive impairment in people living-with-HIV: the POPPY study. *BMC Infect Dis* 2016 Oct 28;16(1):617.
44. Rumbaugh JA, Tyor W. HIV-associated neurocognitive disorders: Five new things. *Neurol Clin Pract* 2015 Jun;5(3):224-231.
45. Underwood J, Winston A. Guidelines for Evaluation and Management of Cognitive Disorders in HIV-Positive Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016 Oct;13(5):235-40.
46. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, *et al.* Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016 Nov;3(11):e510-e520.
47. Garvey L, Latch N, Erlwein OW, *et al.* The effects of a nucleoside-sparing antiretroviral regimen on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted darunavir in HIV type-1-infected patients. *Antivir Ther* 2010;15(2):213-8.
48. Vera JH, Jackson A, Dickinson L, *et al.* The pharmacokinetic profile of raltegravir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected individuals over 60 years of age. *HIV Clin Trials* 2015 Jan-Feb;16(1):39-42.
49. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 Oct;95(41):e5146.
50. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging* 2016 Aug 26;11:1149-57.
51. European AIDS Clinical Society. Clinical management and treatment of HIV-infected patients in Europe. Version 7.1. November 2014. Available at: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>. Accessed October 14, 2015.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Médecine Interne, Pathologies Infectieuses et Tropicales, Centre de Référence SIDA, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- ² Service de Médecine Interne, Cliniques Saint-Pierre, Avenue Reine Fabiola, 9, B-1340 Ottignies

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN CYR YOMBI

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine Interne
Pathologies Infectieuses et Tropicales
Centre de Référence SIDA
Jean.yombi@uclouvain.be