

# Que reste t'il du vieillissement accéléré des séropositifs en 2016

Pascale Leclercq - CHU Grenoble

[PLeclercq@chu-grenoble.fr](mailto:PLeclercq@chu-grenoble.fr)

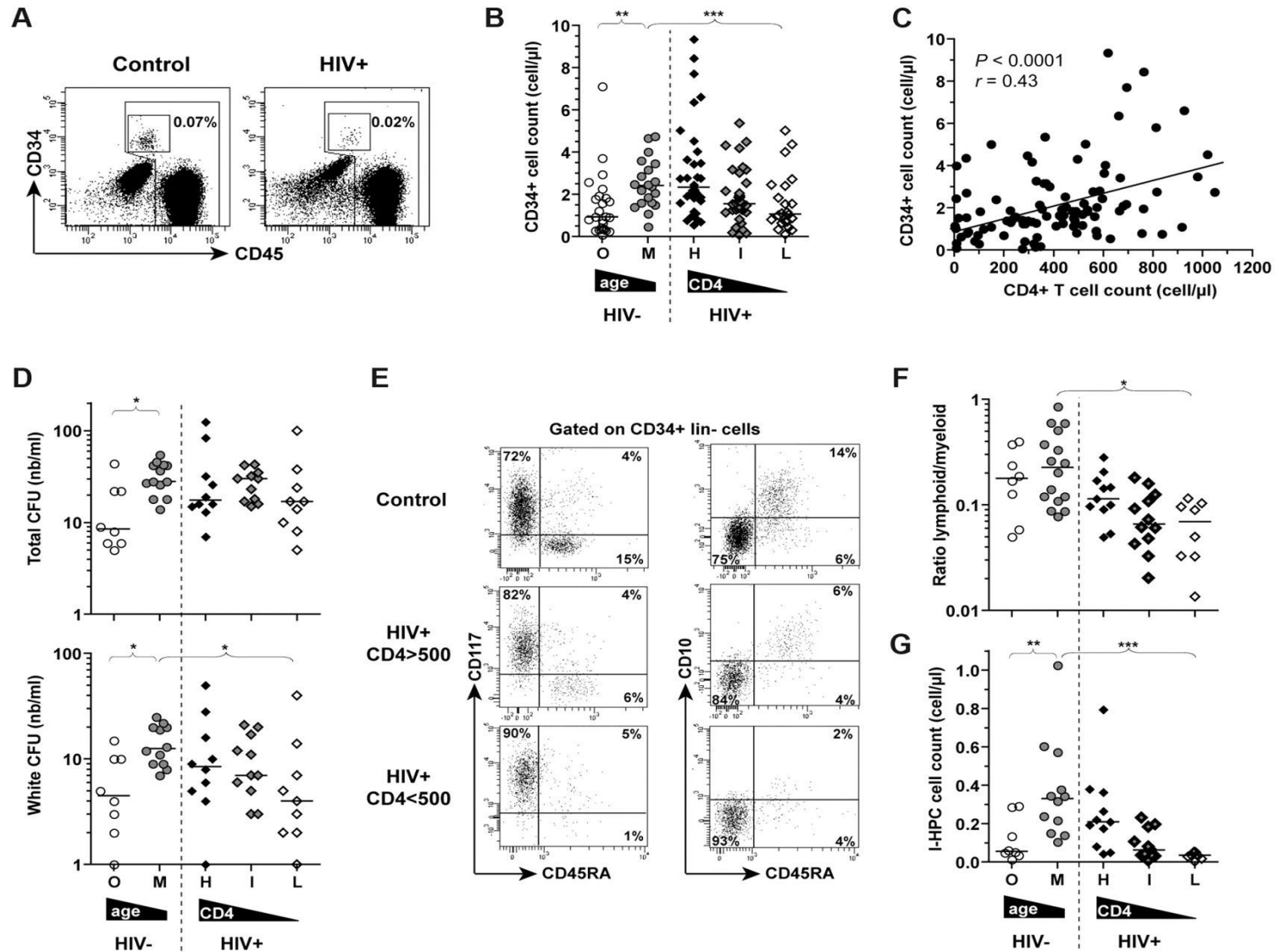
# Vieillesse

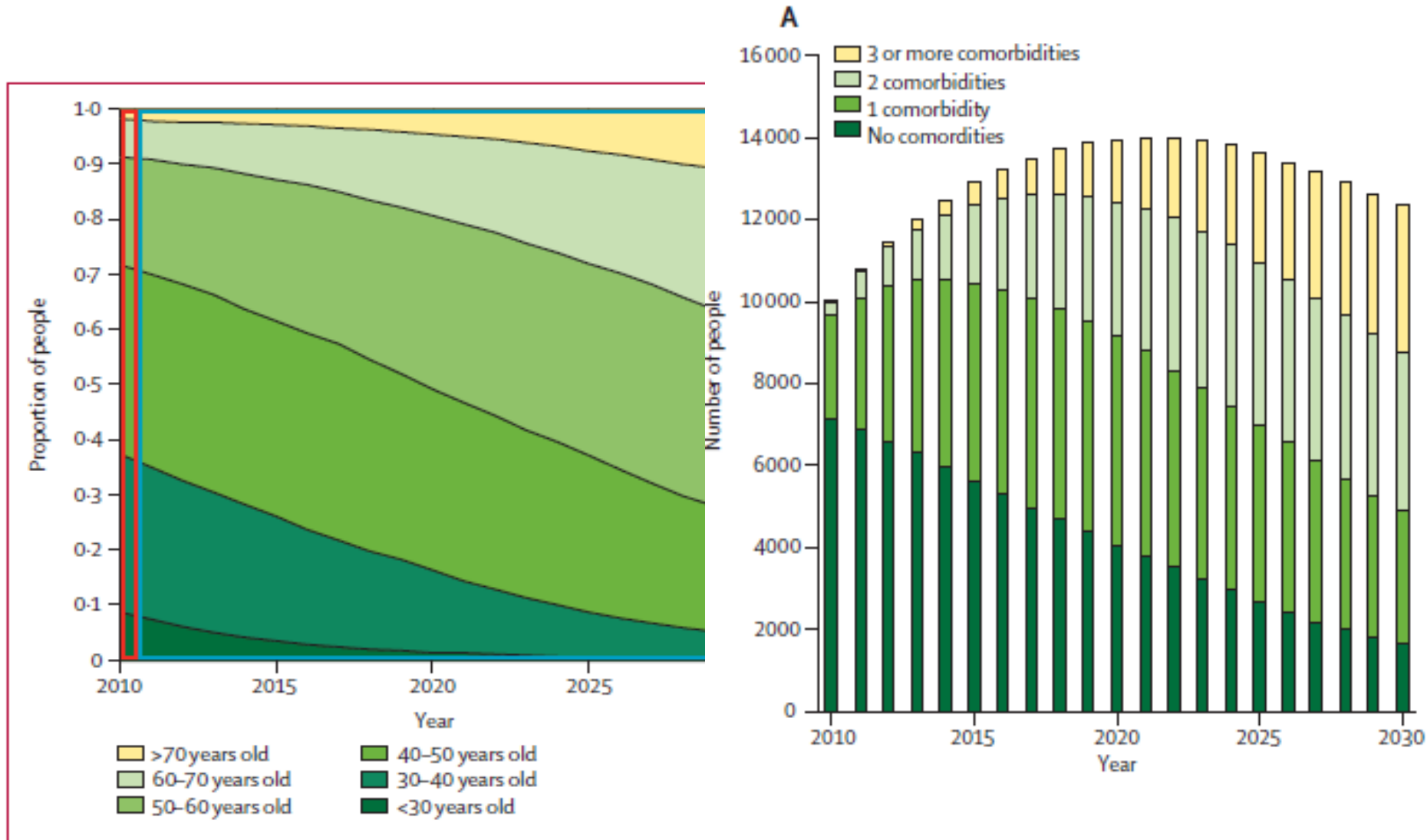
- ★ A la fois temps qui passe
- ★ Conséquences de ce temps qui passe
- ★ Conséquences « anormales » dans leur intensité ou dans leur timing
  
- ★ Mécanismes multiples
  - ★ - éliminer les cellules anormales
  - ★ Plus fréquentes avec le temps : mutations, raccourcissement des télomères,, anomalies mitochondriales, radicaux libres
  
- **Sénescence** existe toute la vie, augmente avec l'âge et comme diminution des possibilités de reconstruction : déficit fonctionnel

O: 75-96 ans ; M : middle aged, matched/HIV (25-55)

HIV : H =>500, I=200-500, L=<200CD4

whiteCFU : progenitors ; HPC : lymphoid progenitors





Prévisions des co-morbidités dans cohorte néerlandaise

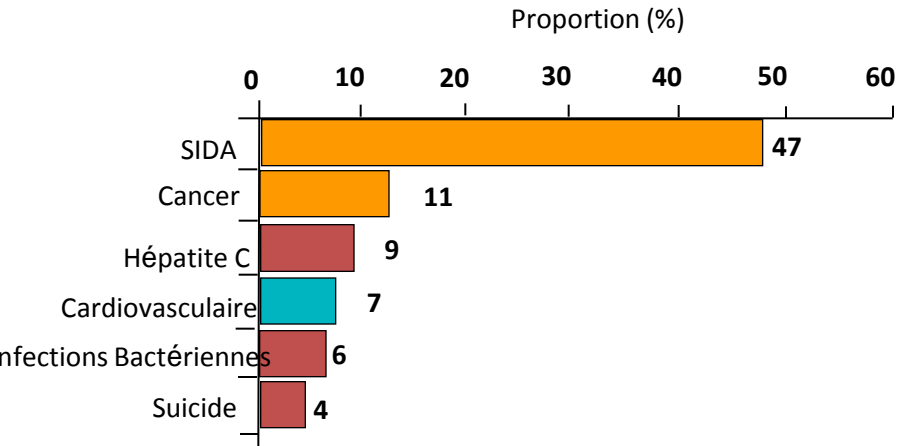
En 2030, 78 % concernés par maladie cardio-vasculaire, 17 % diabète, 17 % cancer

*Smit M. The Lancet.com/infection. 2015*

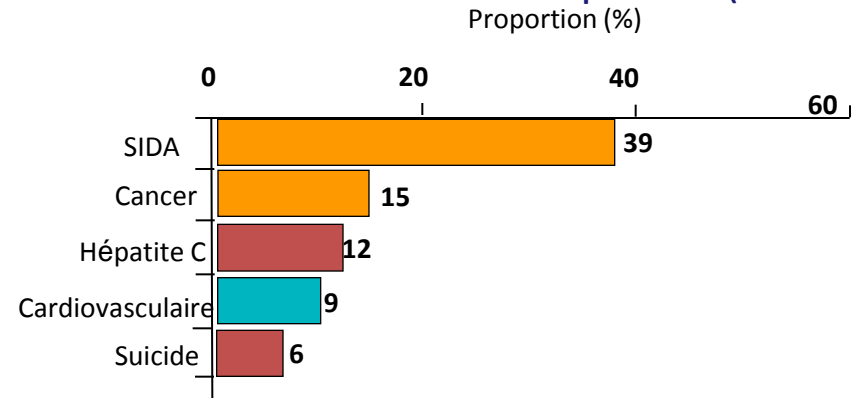
# France- Mortalité

Age moyen des décès : 50 ans  
 90 % des décès (totaux) sous ARV;  
 56 % ont CD4>200, 20% >500  
 71 % fumeurs , 25 % alcool

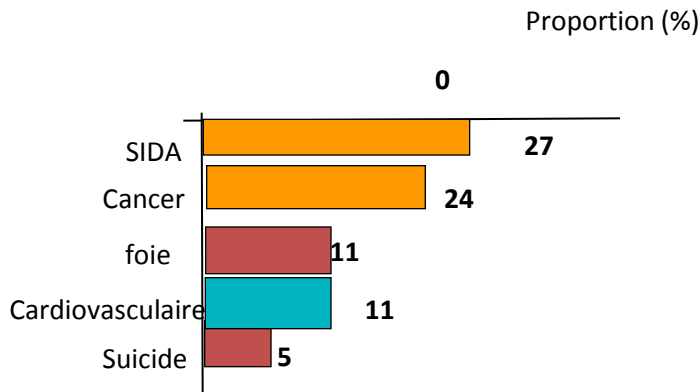
Mortalité 2000 (n=964)



Mortalité 2005 1<sup>st</sup> quarter (n=405)



Mortalité 2010 (n=673)



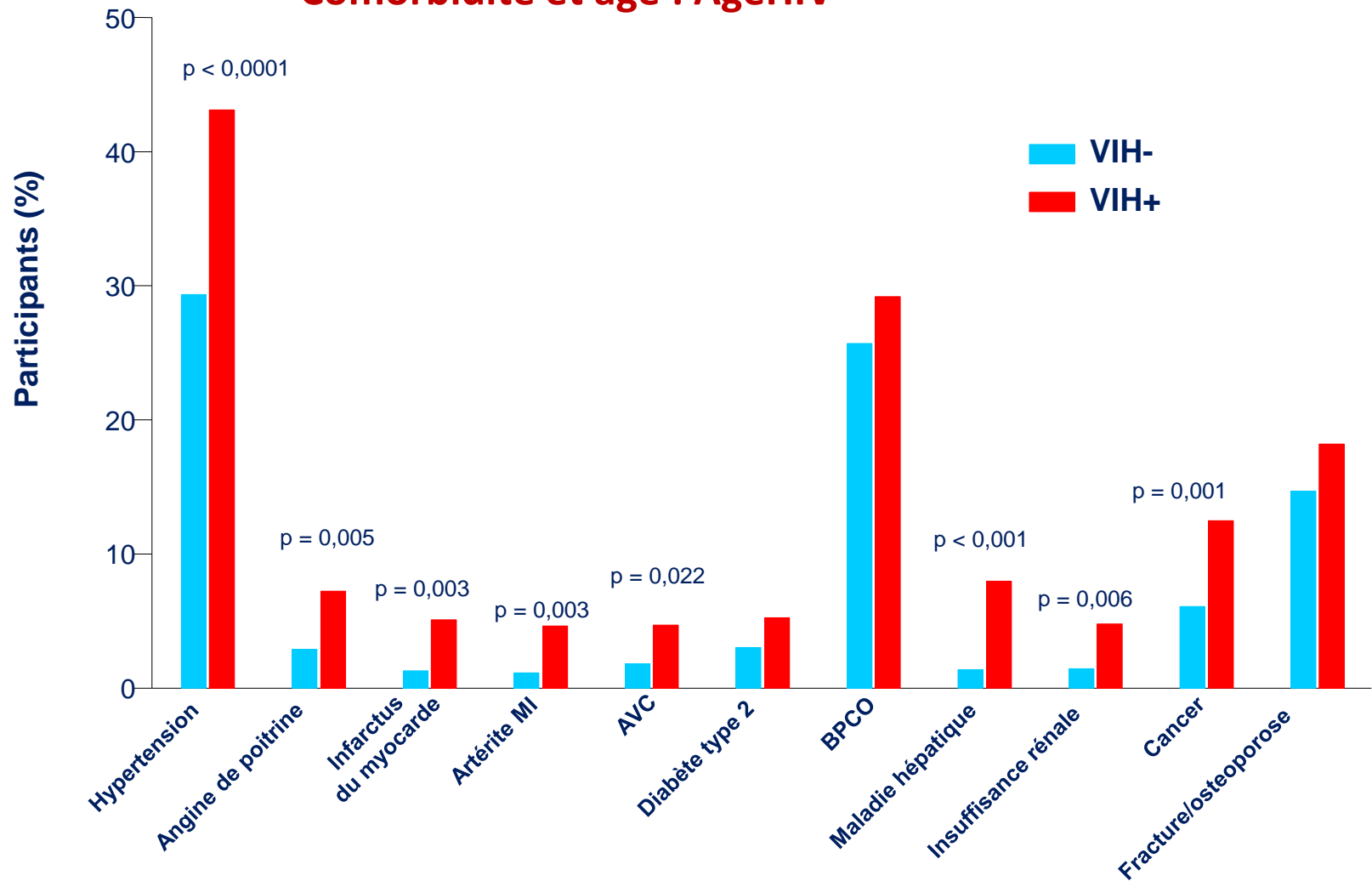
**En 2010, les KC, sida ou non :  
 37 % des décès !  
 poumon 38 %, digestif 21 % (anus : 7%)**

# Comorbidités et vieillissement

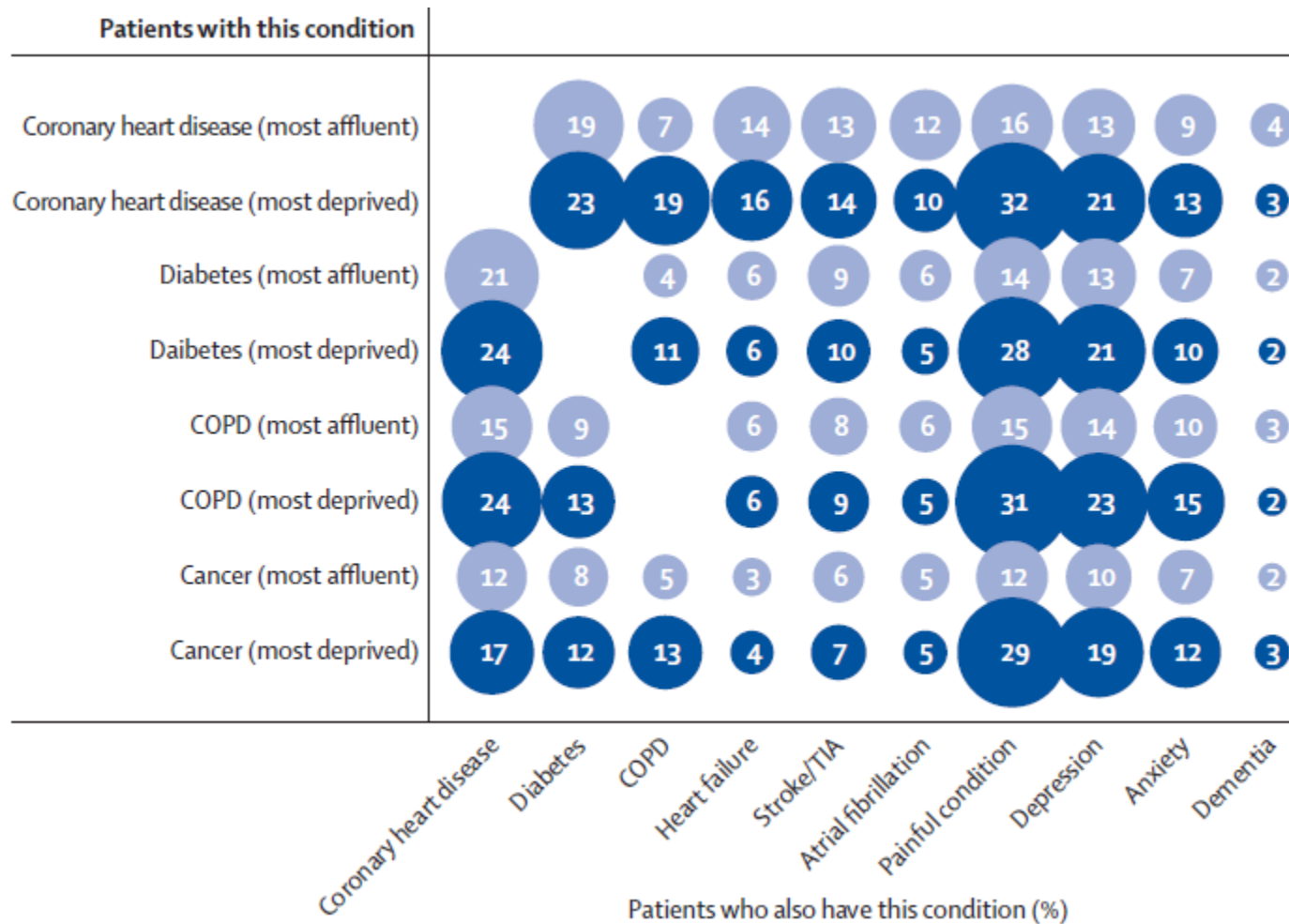
## AgeHIV

- Cohorte prospective comparative
  - Débutée en octobre 2010 à Amsterdam
  - Chez des patients VIH et non VIH de plus de 45 ans
- Etude de la prévalence et de l'incidence des comorbidités liées à l'âge et leurs facteurs de risque
- Comparaison de 489 patients VIH et de 452 patients non-VIH

## Comorbidité et âge : AgeHIV



# Association de morbidités ; analyse en fonction précarité



Long-term disorders are the main challenge facing health-care systems worldwide, but health systems are largely configured for individual diseases rather than multimorbidity.



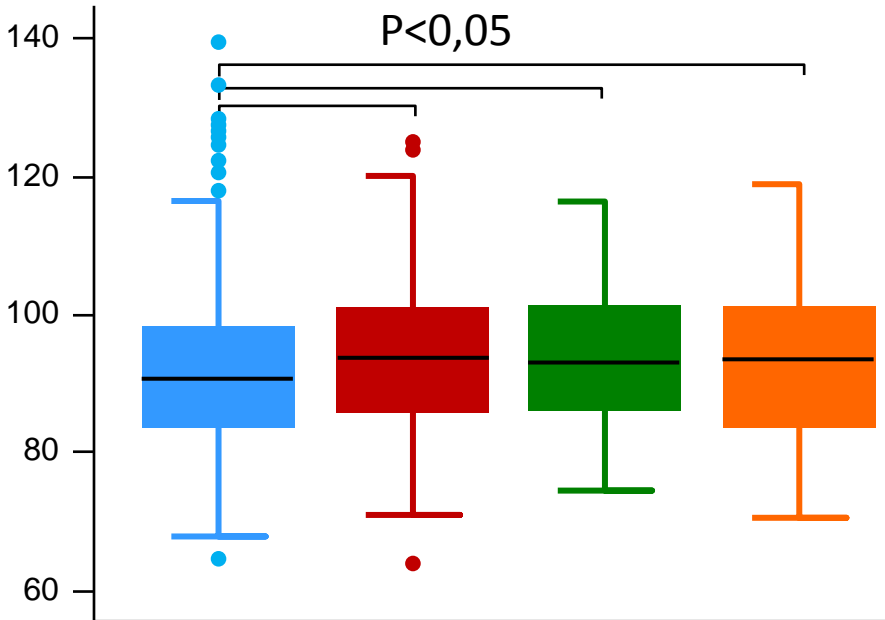
# HTA dans cohorte AGEhIV

HTA si TAs >140 ou TAd > 90 ou traitement anti-HTA

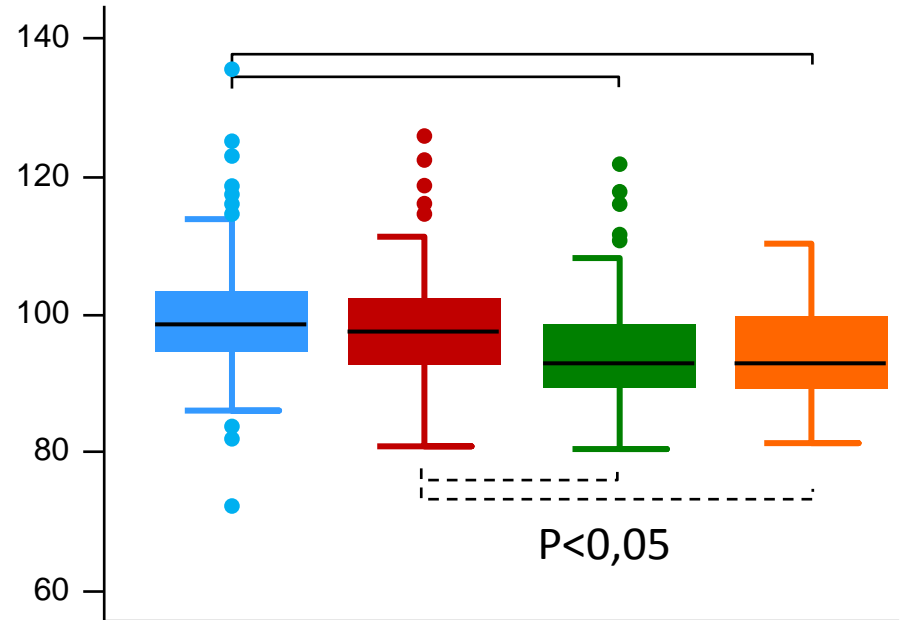
	HIV-infected (median (IQR), n=527)	HIV-uninfected (median (IQR), n=517)	P-value
<b>CVD risk factors</b>			
Physically active <sup>1</sup>	44.2%	52.8%	0.005
Heavy alcohol use <sup>2</sup>	5.0%	7.2%	0.138
Current smoker	32.1%	24.4%	0.006
Prevalence of CVD	10.1%	5.2%	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 (22.3-26.6)	24.5 (22.9-27.0)	0.017
Increased WHR <sup>3</sup>	83.8%	62.7%	<0.001
Waist circ (cm)	93.6 (86.3-100.6)	90.8 (84.8-97.6)	0.002
Hip circ (cm)	96.3 (92.0-101.0)	99.0 (95.6-103.2)	<0.001

# Résultats

Waist circumference (cm)

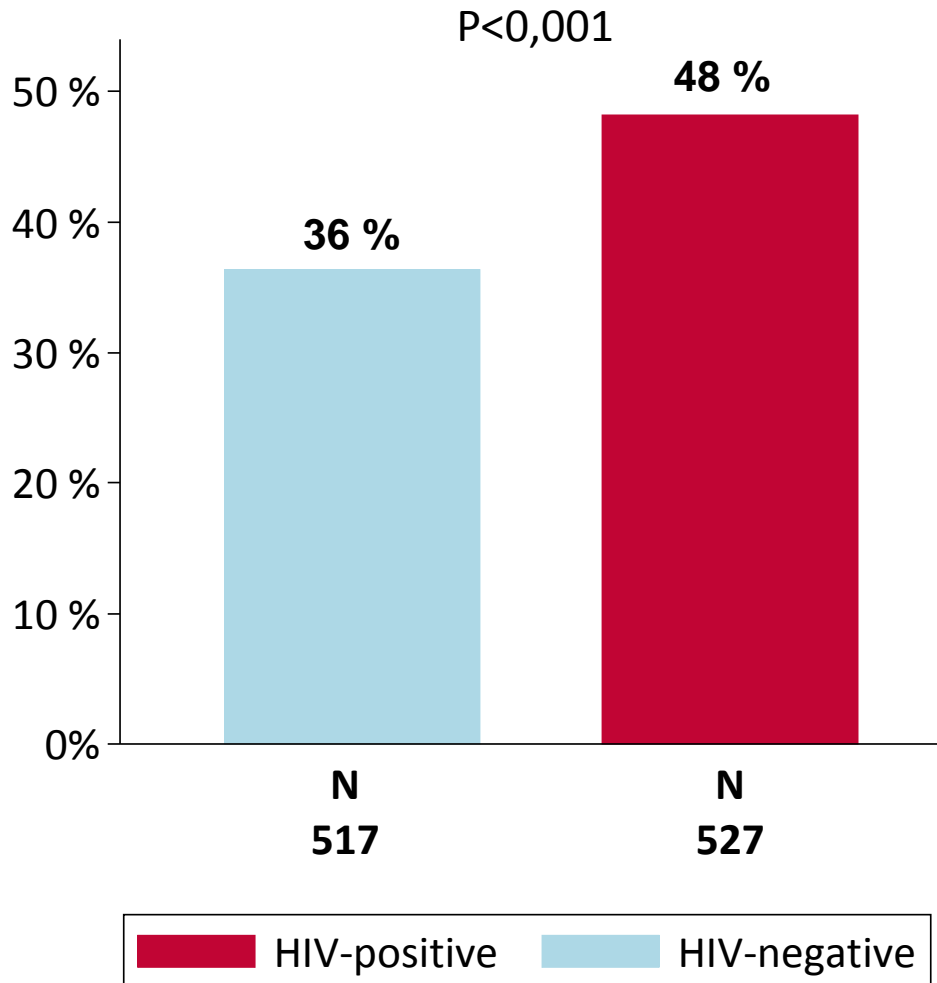


Hip circumference (cm)



HIV	-	+	+	+
Stavudine exposure	-	-	+	+
Mono/dual therapy	-	-	-	+

## Hypertension

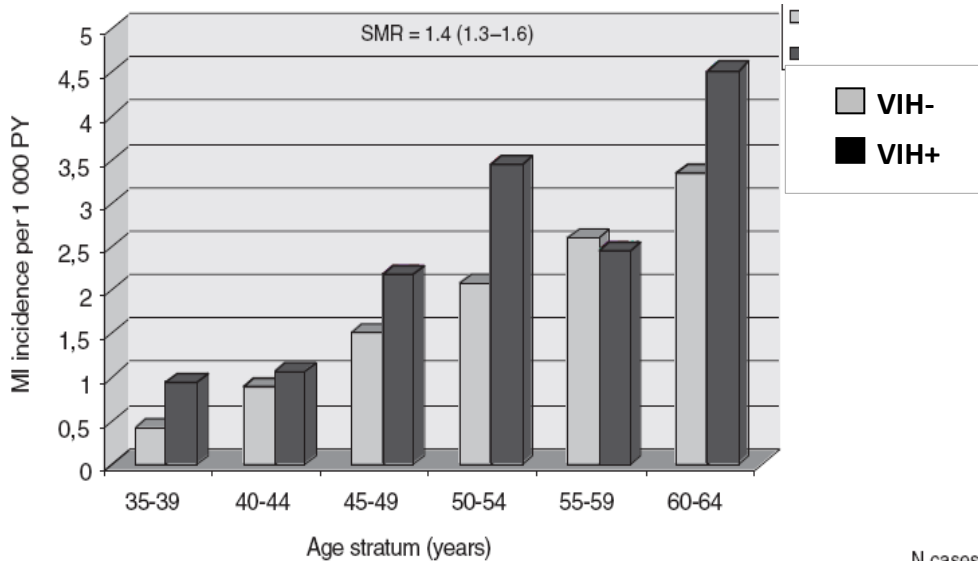


Quelque soit la classe d'âge

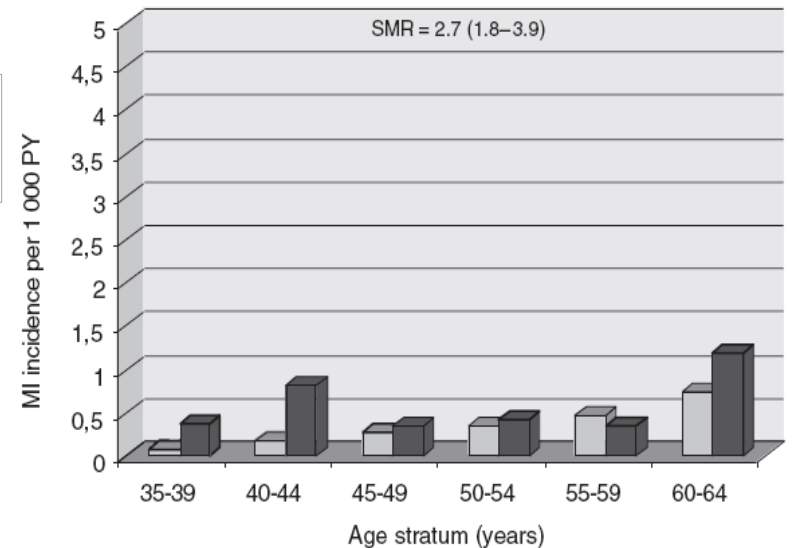
1. Prévalence plus élevée de l'HTA chez les VIH+
2. Le statut VIH+ est associée de façon indépendante à l'HTA
3. L'effet du VIH est atténué si on ajuste sur rapport T/H dont la modification est impactée par la lipoatrophie  
On retrouve l'impact de la stavudine sur l'HTA

# Incidence de l'IDM en France (FHDH)

## Hommes



## Femmes



N cases, HIV-infected women:	8	14	3	2	1	2
N PY, HIV-infected women:	21 952	16 894	8 823	4 807	2 865	1 688
SMR:	4.9 (2.1-3.9)	5.1 (2.8-8.0)	1.2 (0.3-3.6)	1.2 (0.1-5.7)	0.8 (0.0-4.2)	1.6 (0.2-5.7)

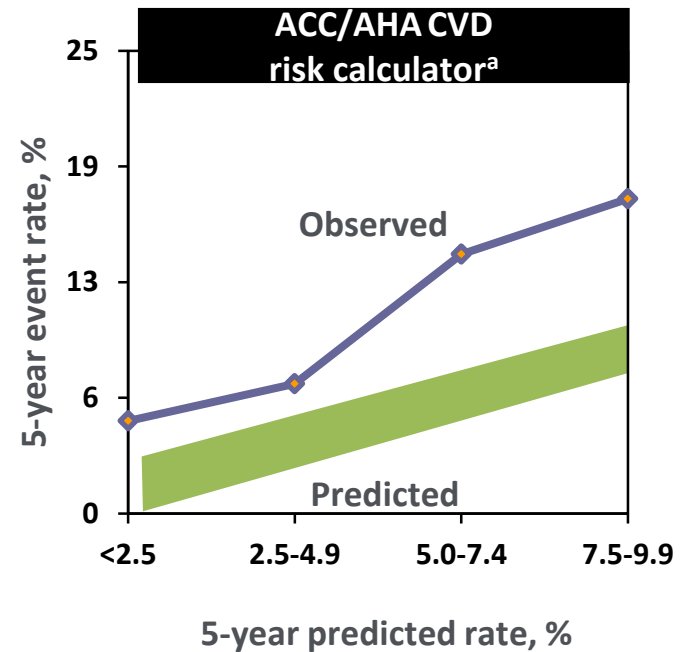
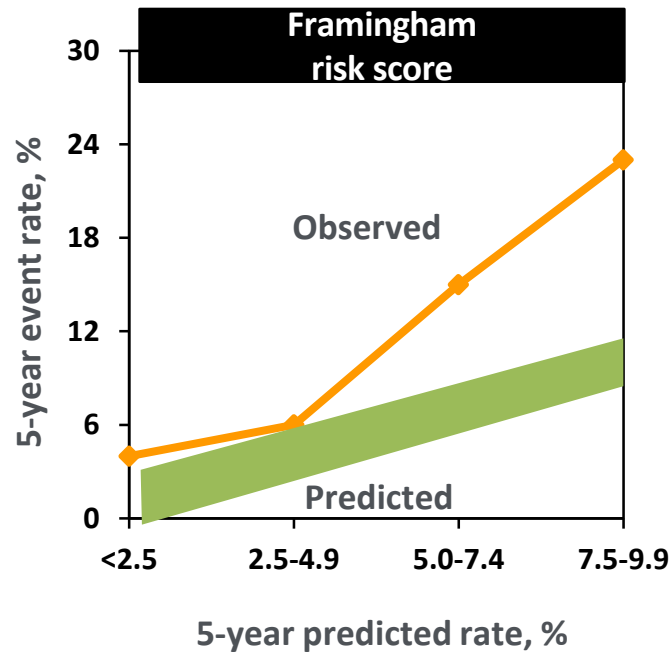
N cases, HIV-infected men:	46	52	65	66	28	26
N PY, HIV-infected men:	49 407	48 410	29 984	19 166	11 434	5 752
SMR:	2.3 (1.7-3.0)	1.2 (0.9-1.6)	1.4 (1.1-1.8)	1.7 (1.3-2.1)	0.9 (0.6-1.4)	1.4 (0.9-2.0)

**Ratio de Morbidité Randomisé  
Hommes = 1.4 (1,3 - 1,6)**

**Ratio de Morbidité Randomisé  
Femmes = 2,7 (1,8 - 3,9)**

# CVD risk prediction equations developed for the general population underestimate CVD risk in HIV-positive patients

Observed vs predicted 5-year CVD outcomes in partners healthcare system HIV longitudinal cohort of 2,270 HIV-positive patients<sup>1</sup>



- An outpatient study cohort (n=2392) had similar findings of underestimated CVD risk (15%–25%)<sup>2</sup>

<sup>a</sup> ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association

1. Regan S et al. CROI 2015. Seattle, WA. #751;  
2. Thompson-Paul A et al. CROI 2015. Seattle, WA. #747

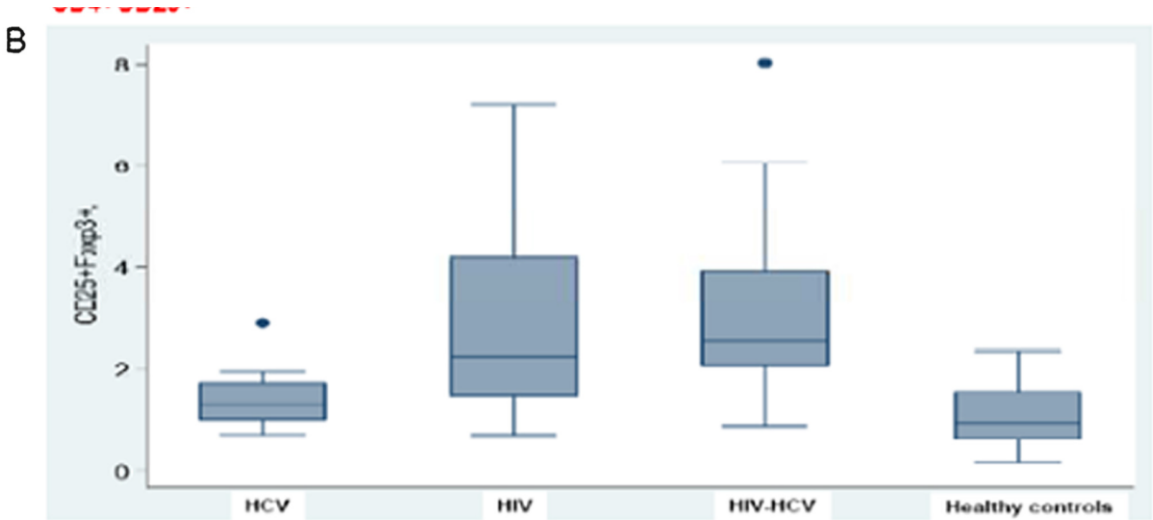
# Comorbidités et vieillissement

## AgeHIV

Chez 489 patients VIH et 452 non VIH de plus de 45 ans

- Risque de fibrose hépatique estimée par le FIB 4 (ASAT, plaquettes, âge) chez des non infectés VHC VHB, non-alcooliques
- FIB 4 >3,25 correspond à Métavir F3 ; FIB 4 > 1,45 correspond à F2
- 80 % hommes ; âge médian 53
- FIB 4 > 1,45 : 38,2 % + 1,4 % chez VIH versus 29,5 +1,0 chez non-VIH
- Associé à immuno-activation, nadir CD4, temps passé <500 CD4 et exposition à ddl

# Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection

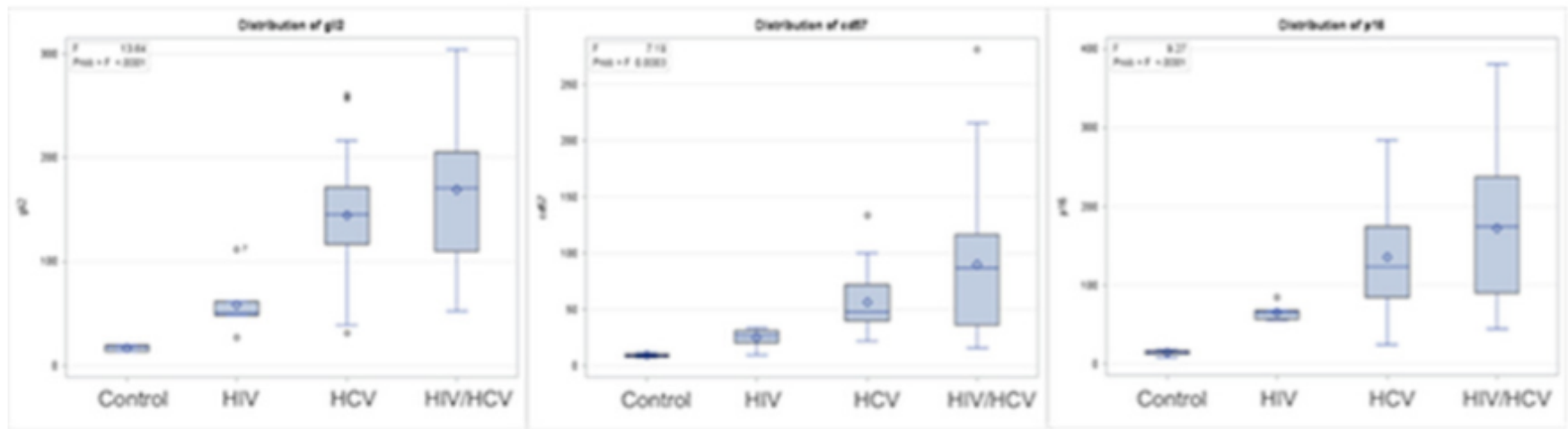


Marqueurs d'activation lympho

Fig. 1. FoxP3 levels in patients with HIV, HCV, HIV/HCV, and controls. (A) Flow cytometry analysis for each of the four groups. The squared area shows the percentage of CD4+CD25+Foxp3+ lymphocytes. X= patient groups, Y=Foxp3%. (B) Foxp3 levels in the four groups. p=0.0001. FoxP3, T cells expressing the Forkhead-winged-helix transcription; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; HIV/HCV, co-infection human immunodeficiency virus/hepatitis C virus; CD4+CD25+Foxp3+ lymphocytes, T cells expressing the Forkhead-winged-helix transcription factor, Forkhead box 3; FoxP3, T cells expressing the Forkhead-winged-helix transcription.

Peu de patients (20 par groupe), pas très bien appariés sur âge et sexe  
 plus d'inflammation, plus de translocation  
 corrélation avec fibrose plus compliquée ; les co-infectés cumulent 2 mécanismes de lésion

**Conclusions:** Patients with HIV infection have increased markers of liver tissue repair and fibrogenesis, T cell populations including NK cells, and increased markers of cellular aging. This is true regardless of HCV co-infection. The additive effect of HIV and HCV co-infection was evident for a majority of the markers suggesting that patients with HIV/HCV have a greater fibrogenic response to tissue injury and more severe immune dysregulation which may result in more rapid cellular aging and age related disease.





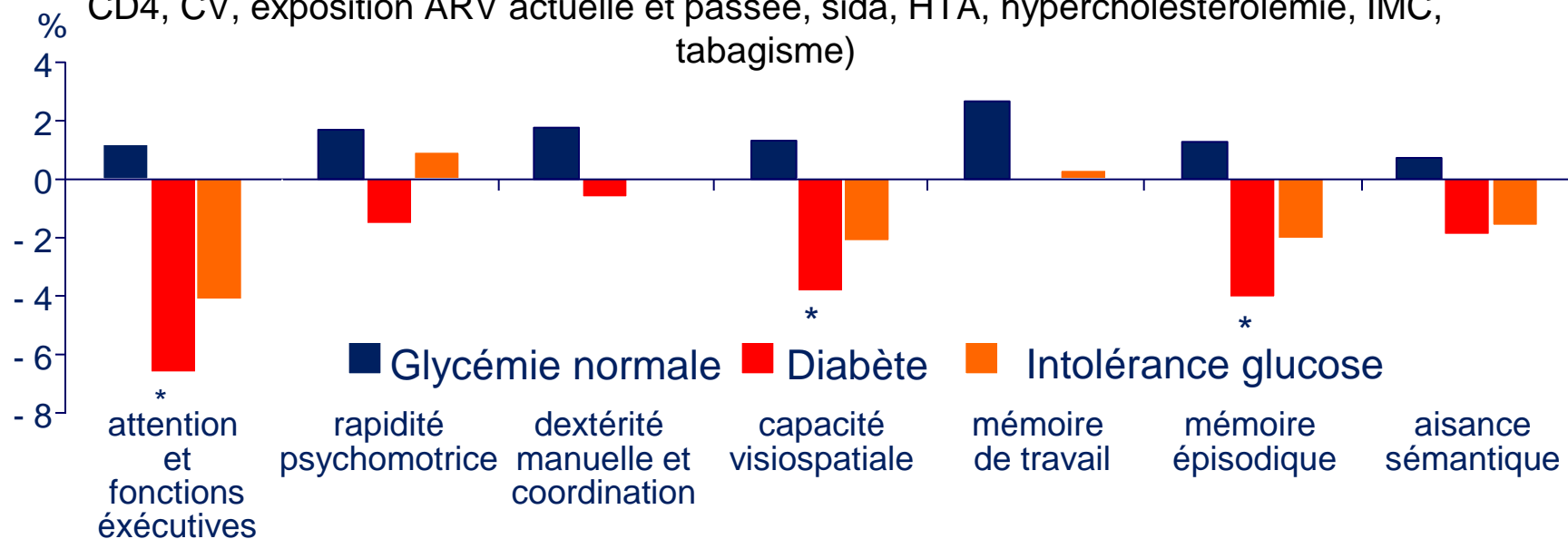
# Troubles neurocognitifs

- DAV : démence liée au VIH ; déficit  $>2$ ds, interférence marquée avec vie quotidienne
- TNCL : variation  $> 1$ ds, interférence modérée
- DCA : déficit cognitif asymptomatique : variation  $> 1$  ds dans au moins 2 champs mais sans interférence sur vie quotidienne
  
- Champs explorés : attention, langage, mémoire, fonctions exécutives, rapidité de traitement de l'information
  
- Dépister
  - les plus de 50 ans
  - les co-infectés VHC (TNCL même si pas toxicomanie)
  - CD4  $< 200$
  - diabète (étude à Hawaï où DB x5 le risque de TNCL chez les  $> 50$  ans)
  - pathologie cardio-vasculaire

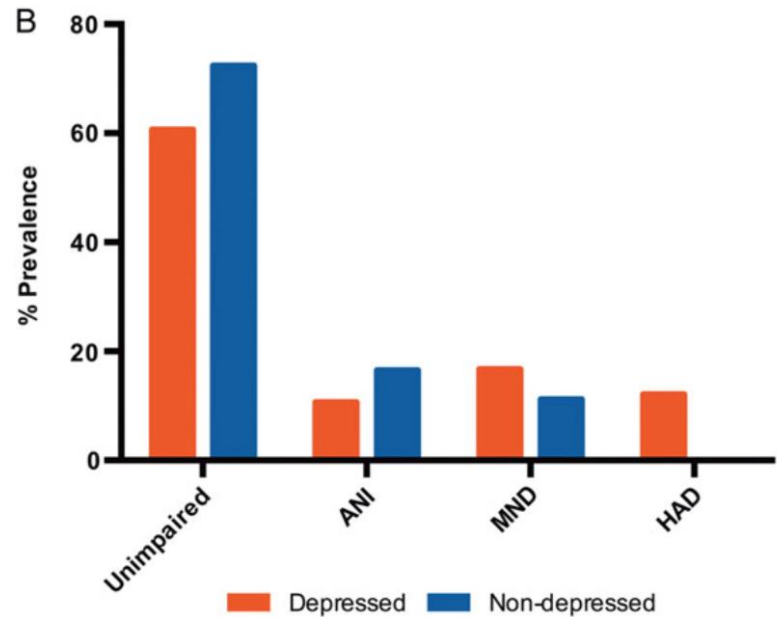
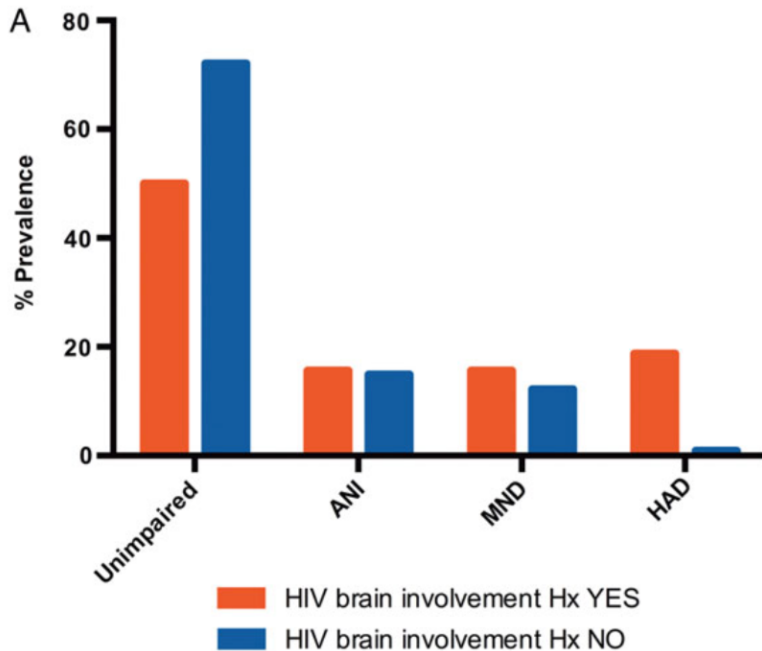
# Troubles neurocognitifs chez les VIH+ diabétiques

- Cohorte Aquitaine, 400 patients VIH+, étude neuro-cognitive (7 tests) en 2007; nouvelle évaluation 2 ans après chez 288 patients (diabète : 9,7 % ; intolérance glucose : 8,3 %)
- Troubles cognitifs plus fréquents chez les diabétiques (surtout fonctions exécutives, attention et rapidité psycho-motrice)

Pourcentage moyen annualisé de **modification** aux différents tests selon le statut glycémique (ajustement sur âge, sexe, niveau d'éducation, catégorie de transmission du VIH, CD4, CV, exposition ARV actuelle et passée, sida, HTA, hypercholestérolémie, IMC, tabagisme)



# Hand : comment dépister, quels patients ?



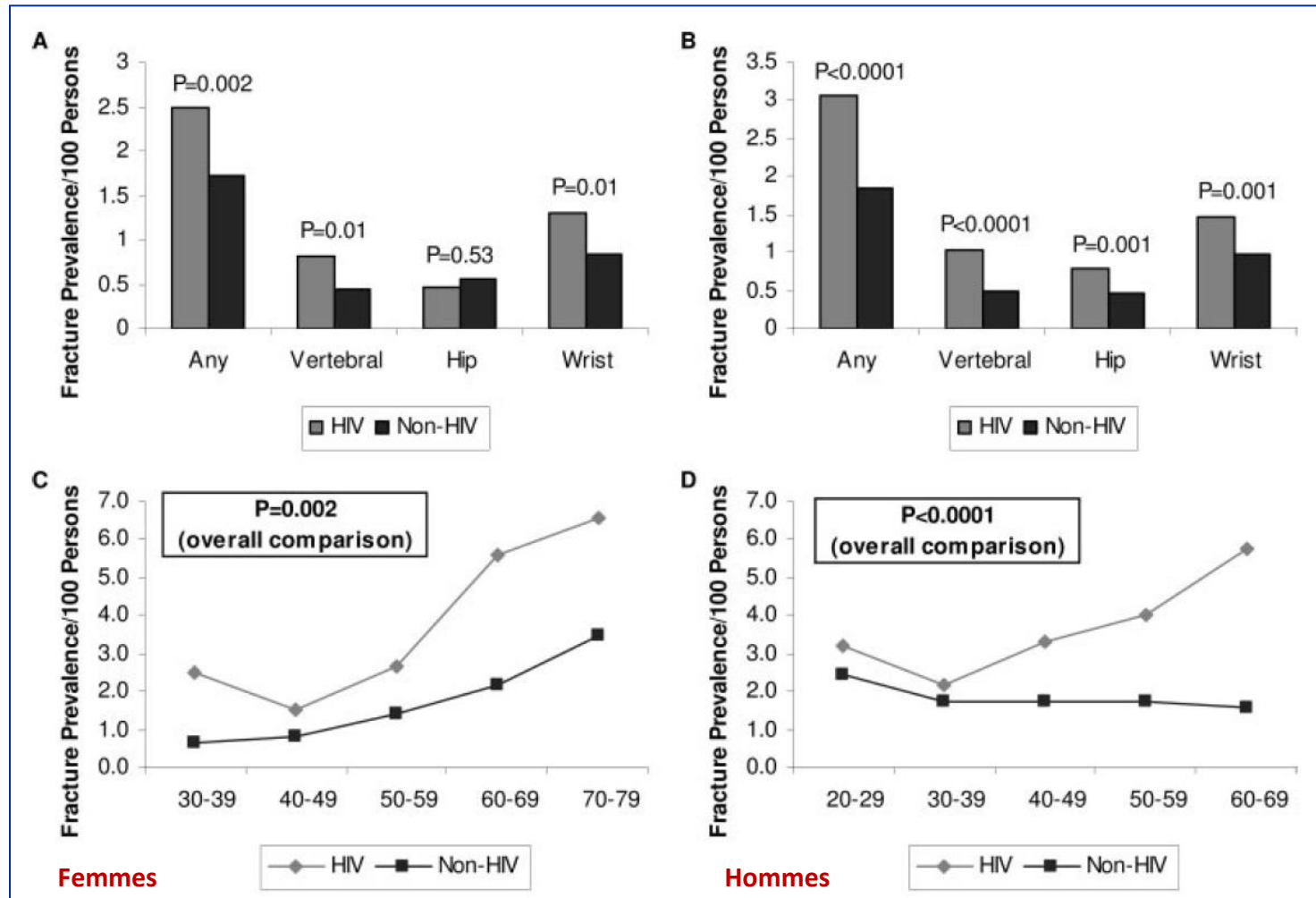
Etude australienne; patients âgés de 50 +/- 10 ans  
les patients VIH ont plus de risques de TNCL  
(plus d'ATCD neuro et plus de dépression)  
Cogstate screening : 20 min, délégation des tâches

## Atteinte du SNC au cours de l'infection VIH : pistes de stratégie thérapeutique ?

- Diagnostiquer l'infection VIH précocement et la traiter : objectif = prévention
  - De l'établissement du réservoir SNC
  - De la cascade inflammatoire
  - De la compartimentalisation dans le SNC
- Agir sur les processus persistants malgré le traitement ARV
  - Intensification du traitement ARV : inefficace
  - Traitement immunomodulateur ?
  - Traitement des co-infections : oui ! (VHC)
  - Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire : oui, oui
  - Prise en charge troubles de l'humeur/syndrome dépressif : oui !

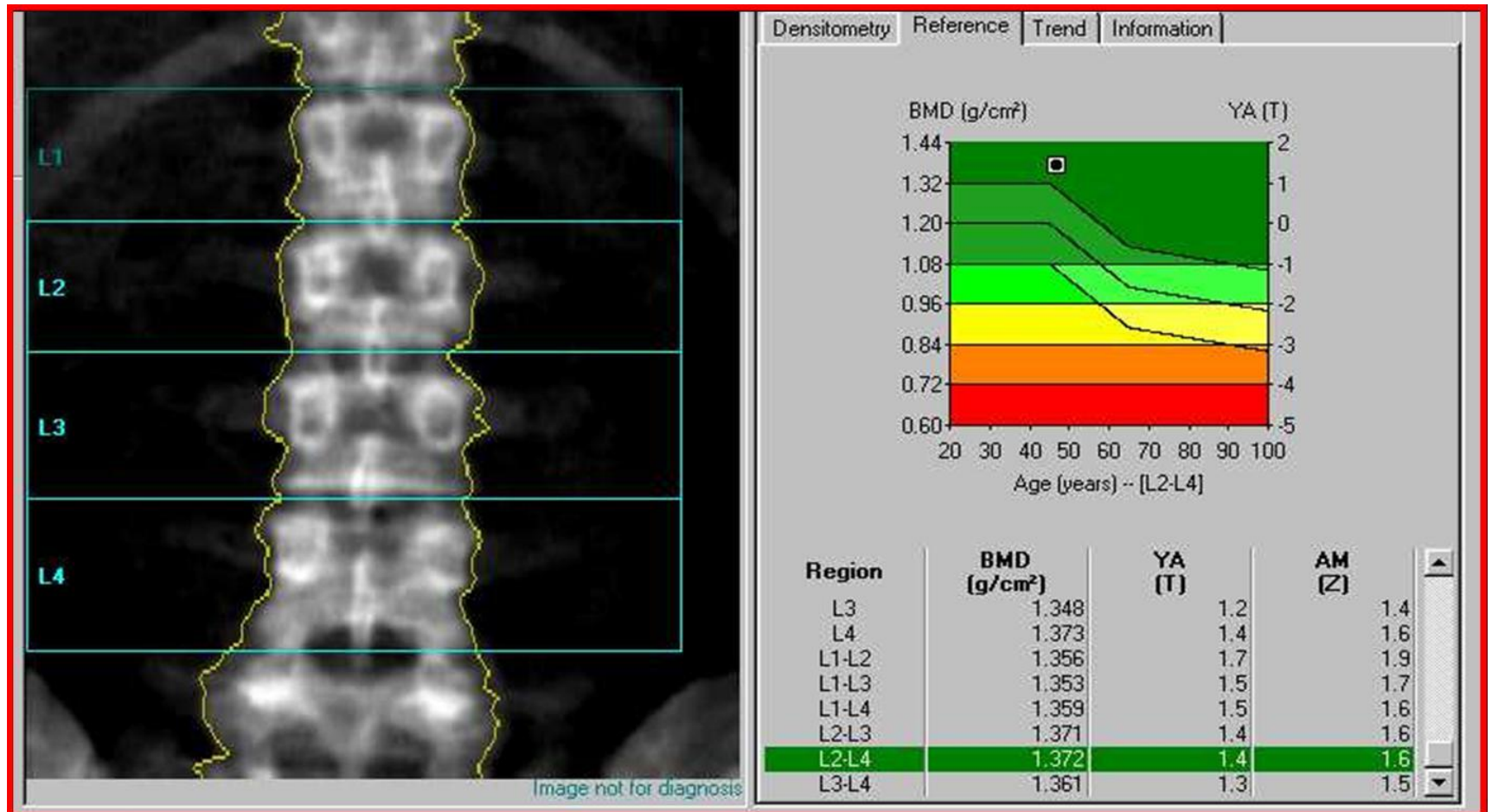
# Fractures plus fréquentes chez les VIH

Etude cas-témoins US : 8525 VIH et 2 208 792 non VIH (1996-2008)

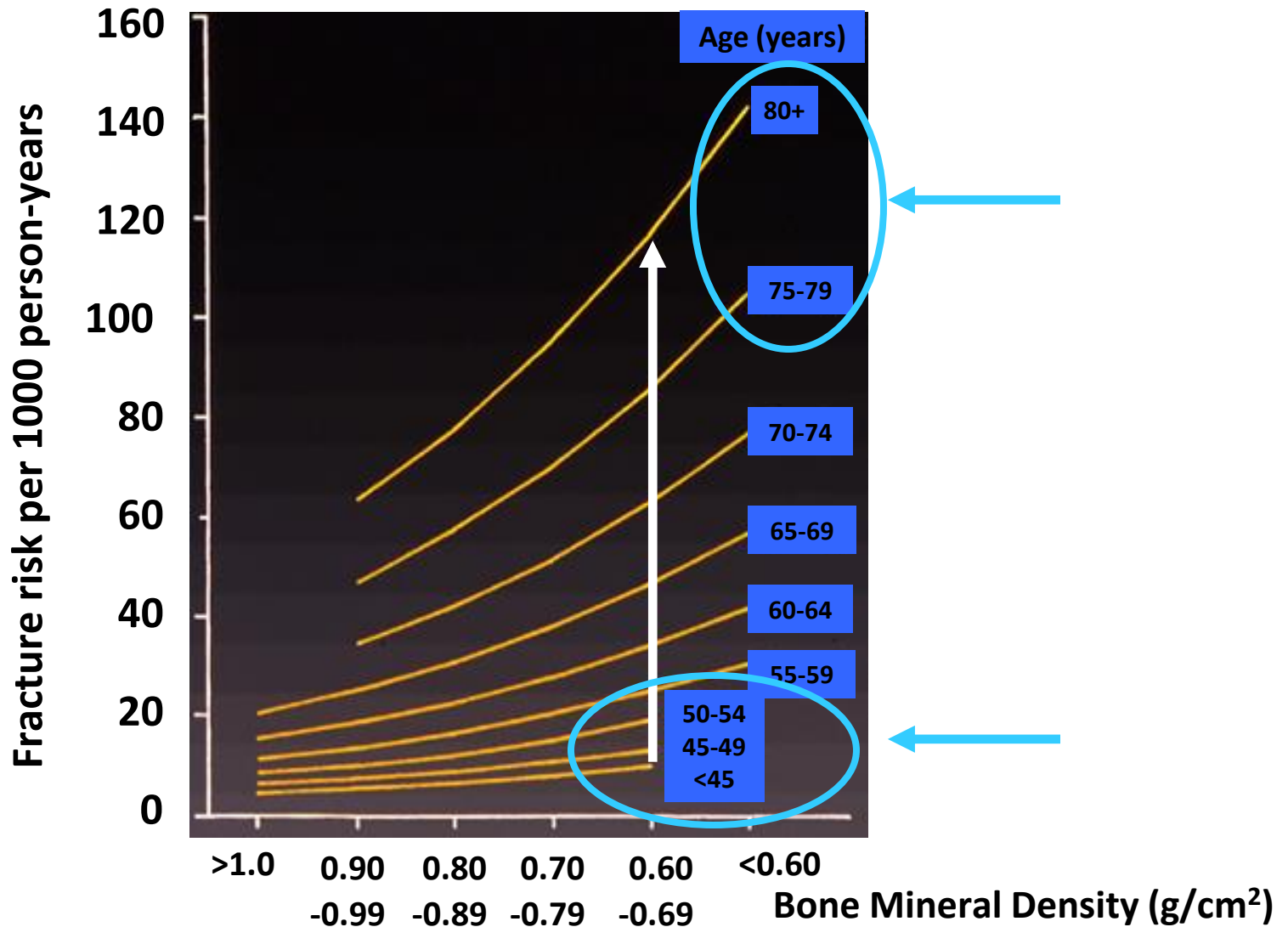


# Le diagnostic : l'ostéodensitométrie

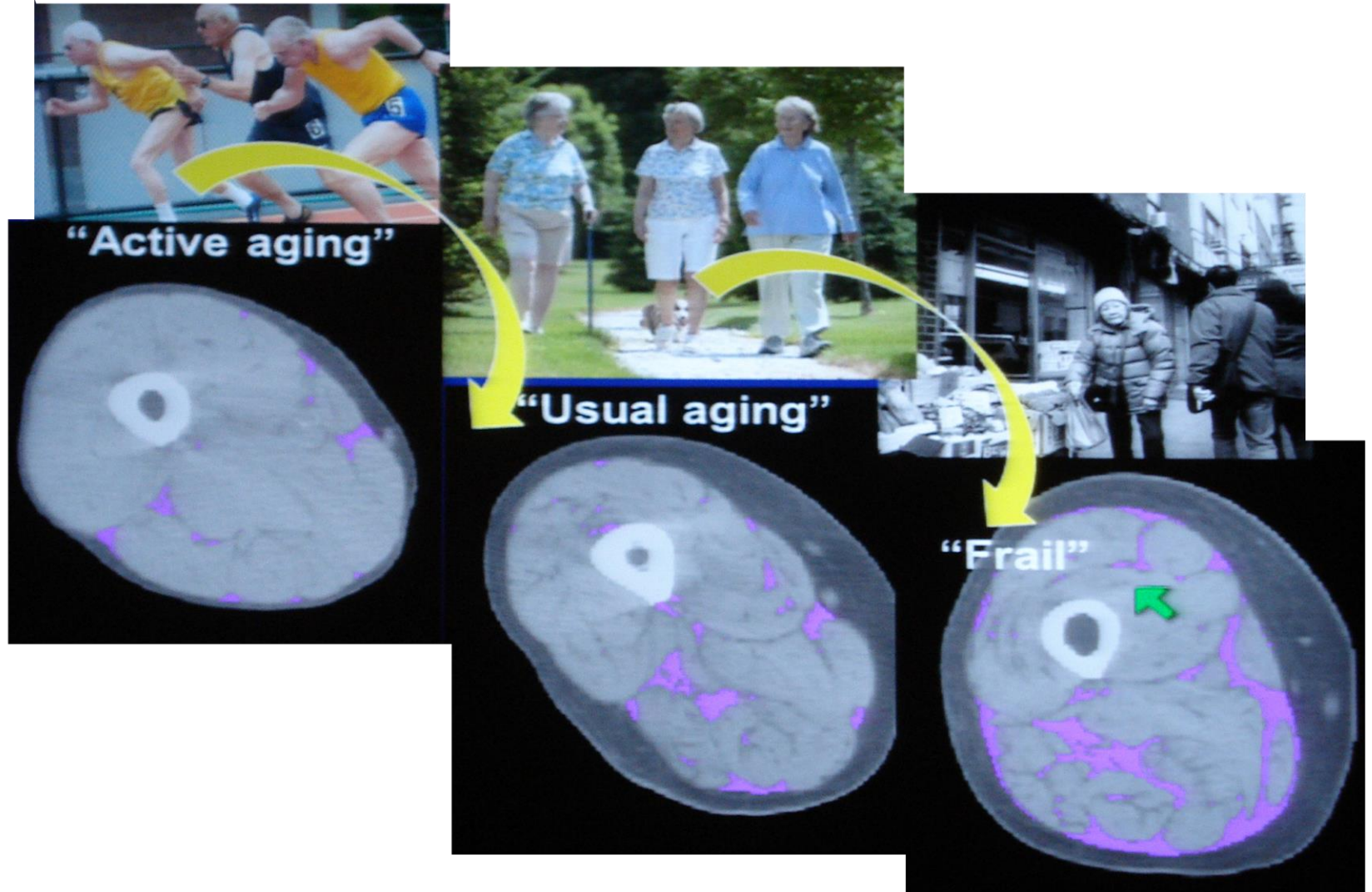
Au rachis lombaire, on retient la moyenne des valeurs mesurées sur les vertèbres L1 ou L2 à L4



# Older Age: An Independent Risk Factor for Fracture



# To use it or to loose it

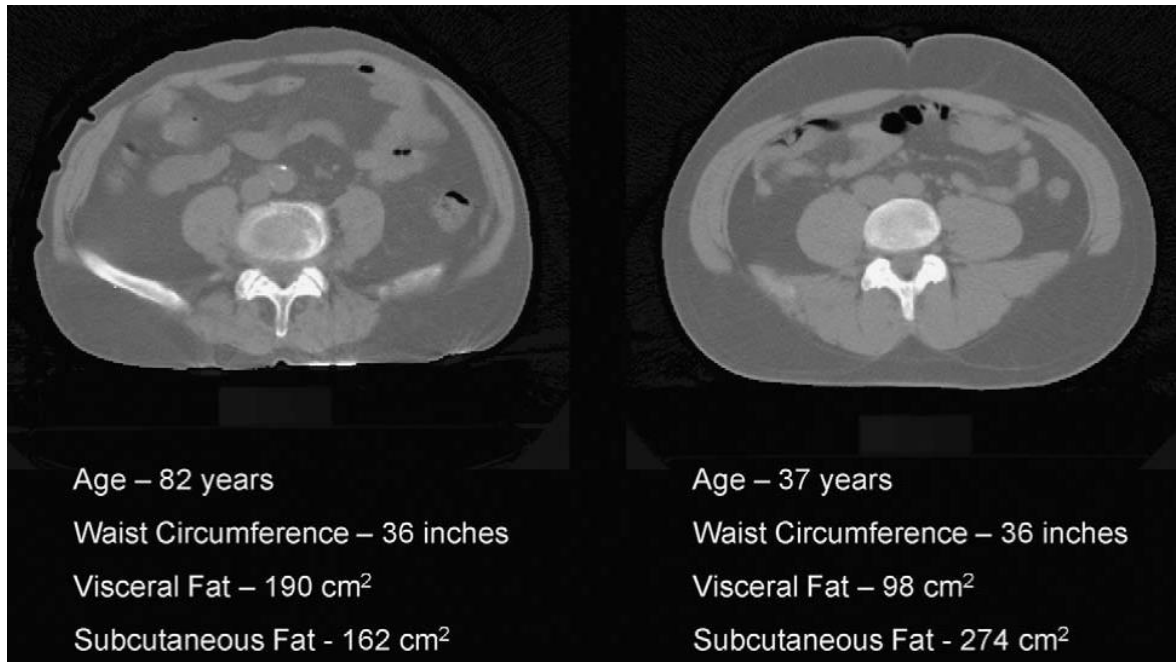




# La lipodystrophie... encore aujourd'hui

## La lipohypertrophie

- 57 % des patients sont concernés
- 50 % ont augmentation tour de taille
- 25 % augmentation tour de poitrine
- 10 % bosse de bison



**36 inches  
= 92cm**

# L'ostéoporose chez les patients VIH

Métabolisme osseux : destruction (ostéoclastes) puis reconstruction (ostéoblastes)

les 2 familles de cellules sont concernées par immuno-activation

les ostéoblastes sont de la lignée des adipoblastes...

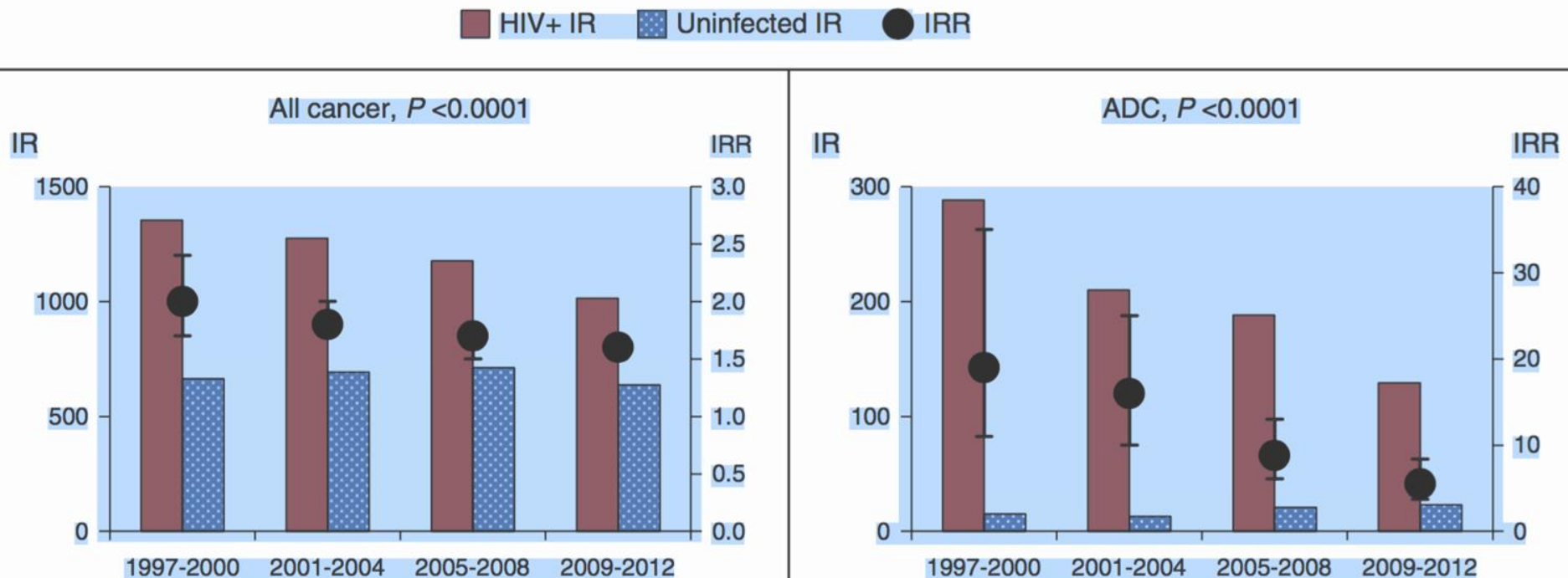
- nécessite du calcium disponible (et si pas assez de Ca, l'organisme se sert sur l'os)
- s'assurer de l'apport en calcium et en vitamine D
- tous les gériatres connaissent l'impact des fractures ostéoporotiques sur la qualité de vie des patients et sur la mortalité
- la densitométrie ne donne qu'une idée sur le contenu phosphocalcique de l'os : pas d'info sur le micro-squelette
- le dexe et le frax score permettent de « prévoir » 50% des fractures ostéoporotiques en population générale et seulement 5 % dans les cohortes VIH !!
- attention aux facteurs associés (corticoïdes, ménopause, dysthyroïdie, insuffisance rénale, fuite urinaire de phosphore...)

# Incidence du cancer chez les patients VIH à l'ère des ARV

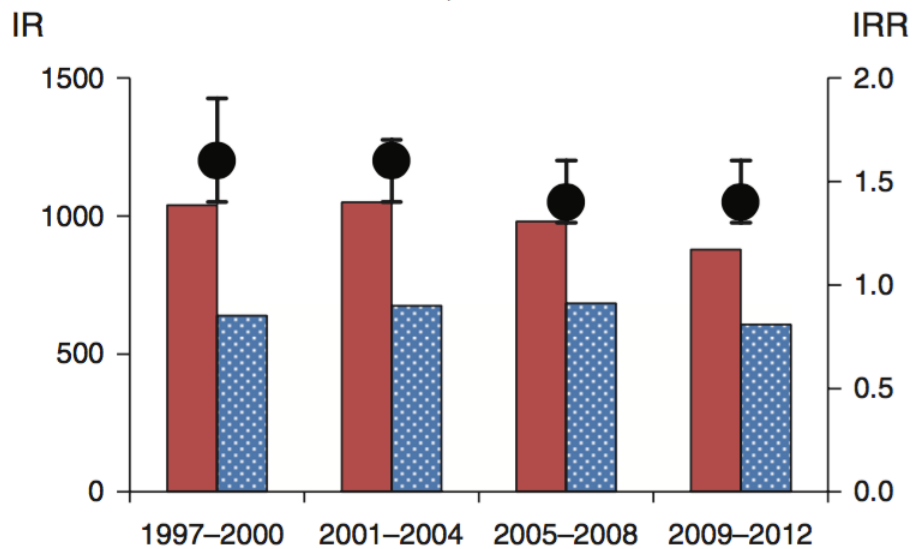
Dans la cohorte Vétérans (US), on étudie chez 45 000 VIH versus 100 000 non-VIH appariés sur le taux d'incidence et le ratio des KC sont évalués selon les périodes (1997-2012)

3700 KC chez les VIH et 5800 chez les non-VIH

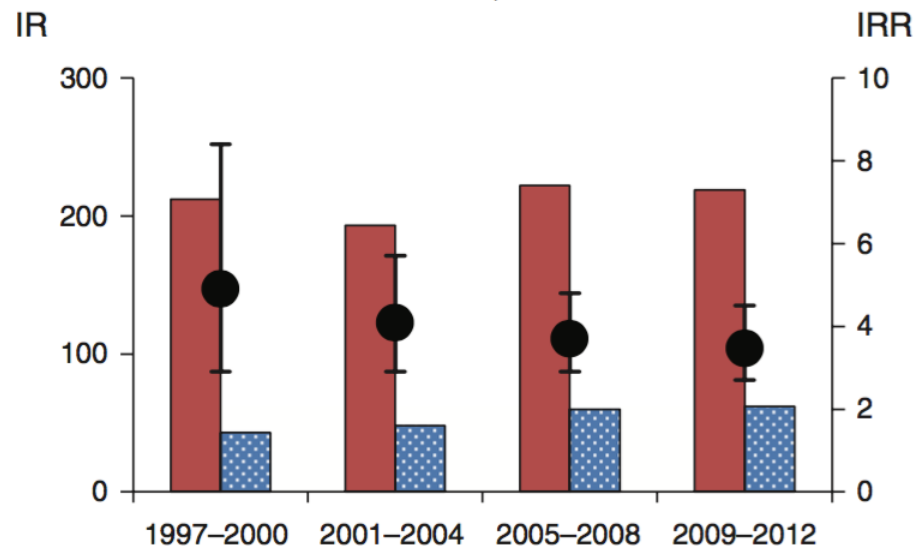
âge moyen à l'entrée dans cohorte : 48 ans, Hommes, 60 % fumeurs, 33 % alcool, 21 % VHC (ve



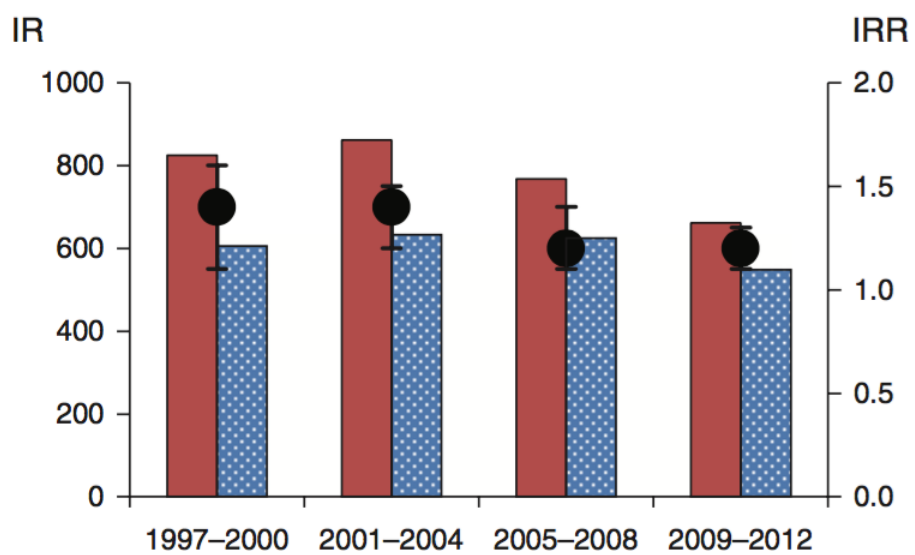
NADC,  $P = 0.078$



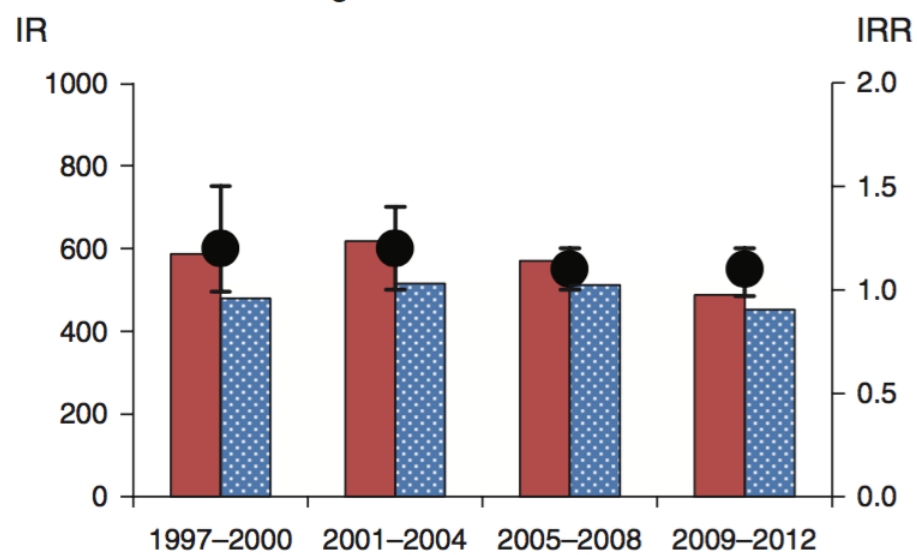
Virus-NADC,  $P = 0.071$

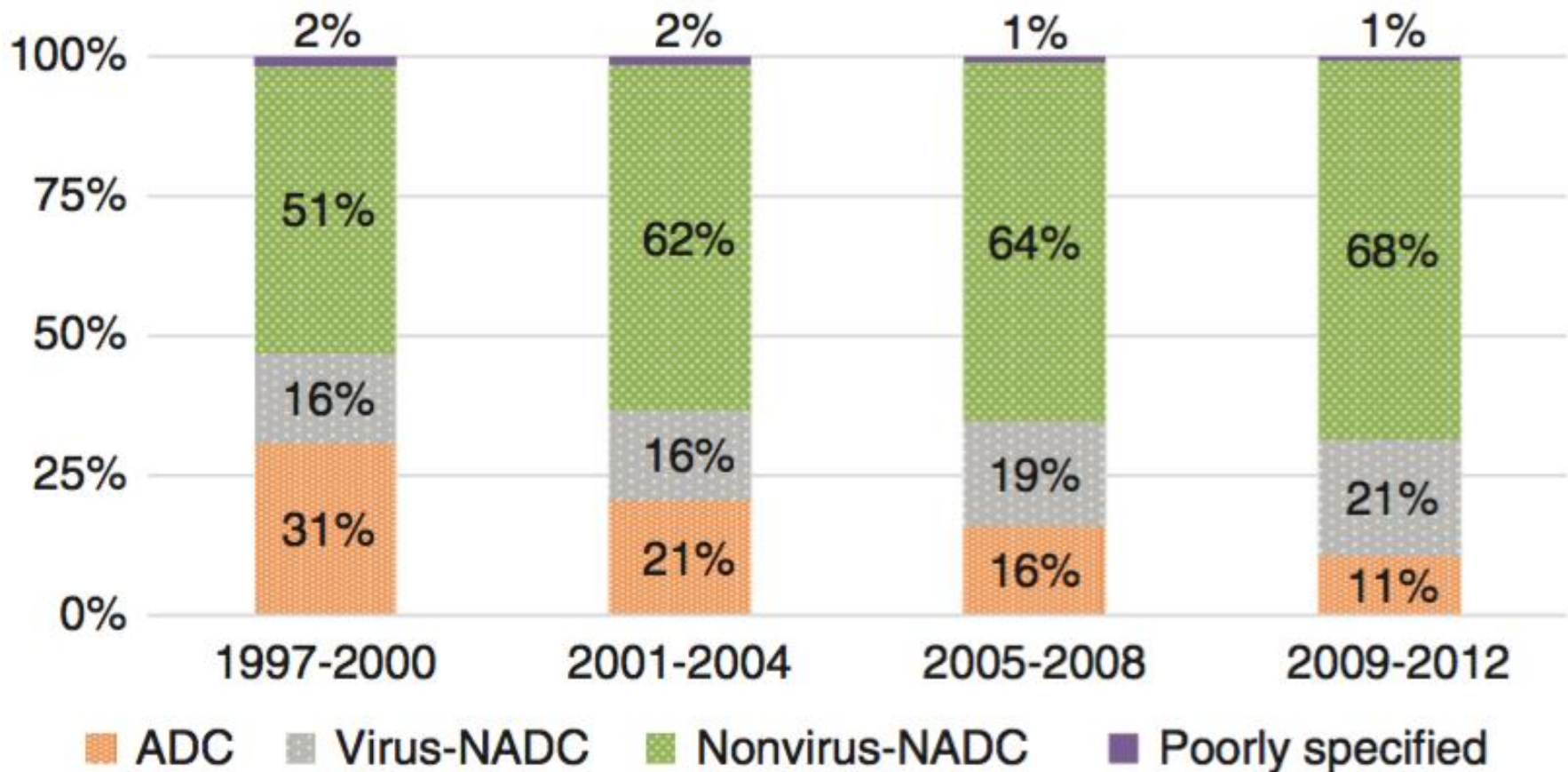


Nonvirus-NADC,  $P = 0.049$



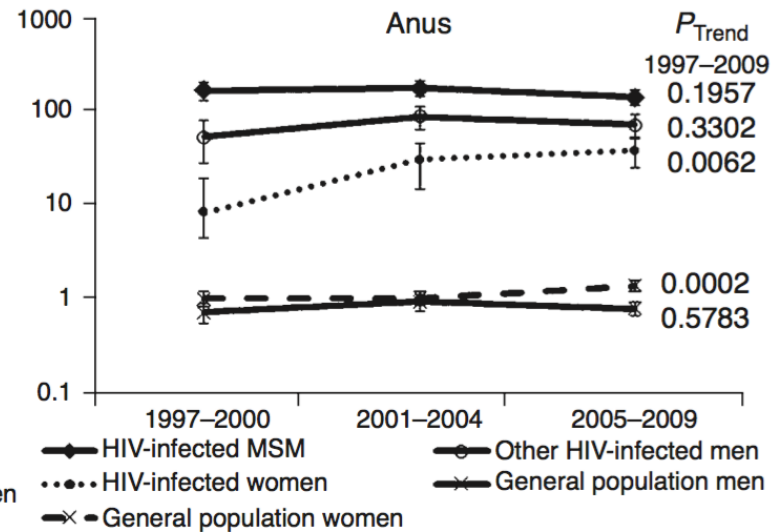
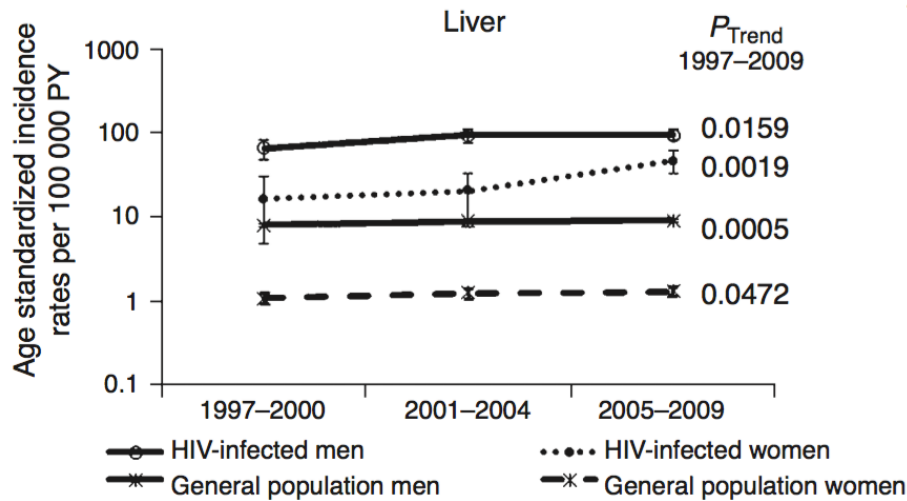
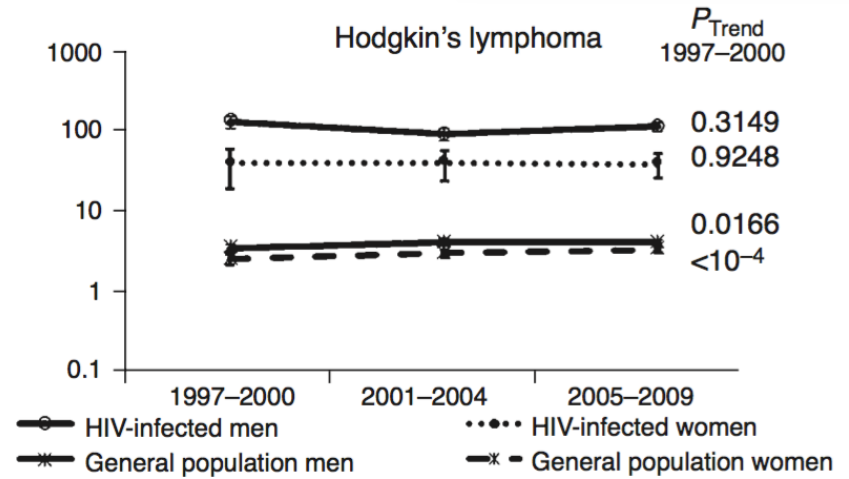
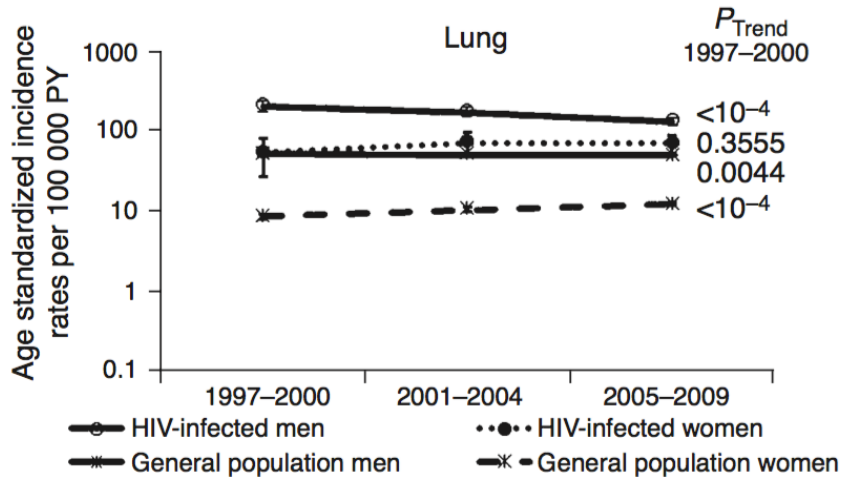
Nonlung, nonvirus-NADC,  $P = 0.12$





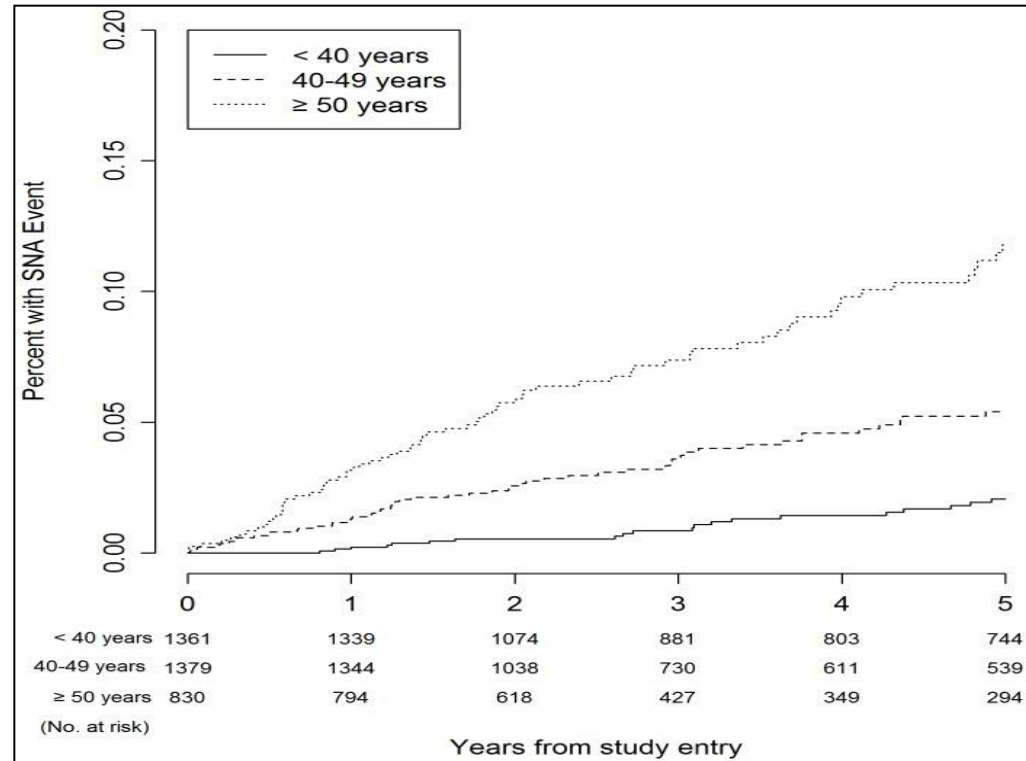
Continuer à améliorer prise en charge du VIH pour diminuer ADC  
 Faire dépistage pour KC poumon, CHC, anus, prostate  
 Sevrage tabac, alcool, vaccination VHB et HPV

# cancer et VIH : France



# Événements non-SIDA

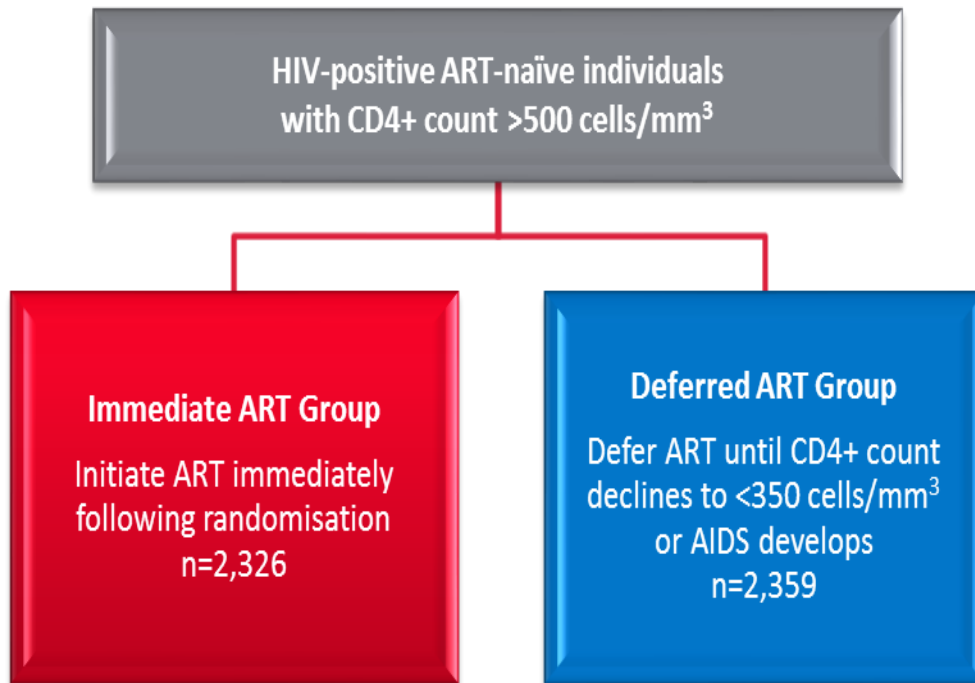
- ★ Seulement 6% des décès /SIDA
- ★ 65 % des événements sont des co-morbidités
- ★ Facteurs associés aux SNA :
  - ★ Âge
  - ★ Tabac
  - ★ Io-activation (D-dimères et IL-6)



# The Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START) study

START is an international, randomised trial comparing immediate ART (CD4 >500 cells/ $\mu$ L) versus deferred ART (CD4 <350 cells/ $\mu$ L)

Primary endpoint is the development of a serious AIDS event, a serious non-AIDS event, or death from any cause

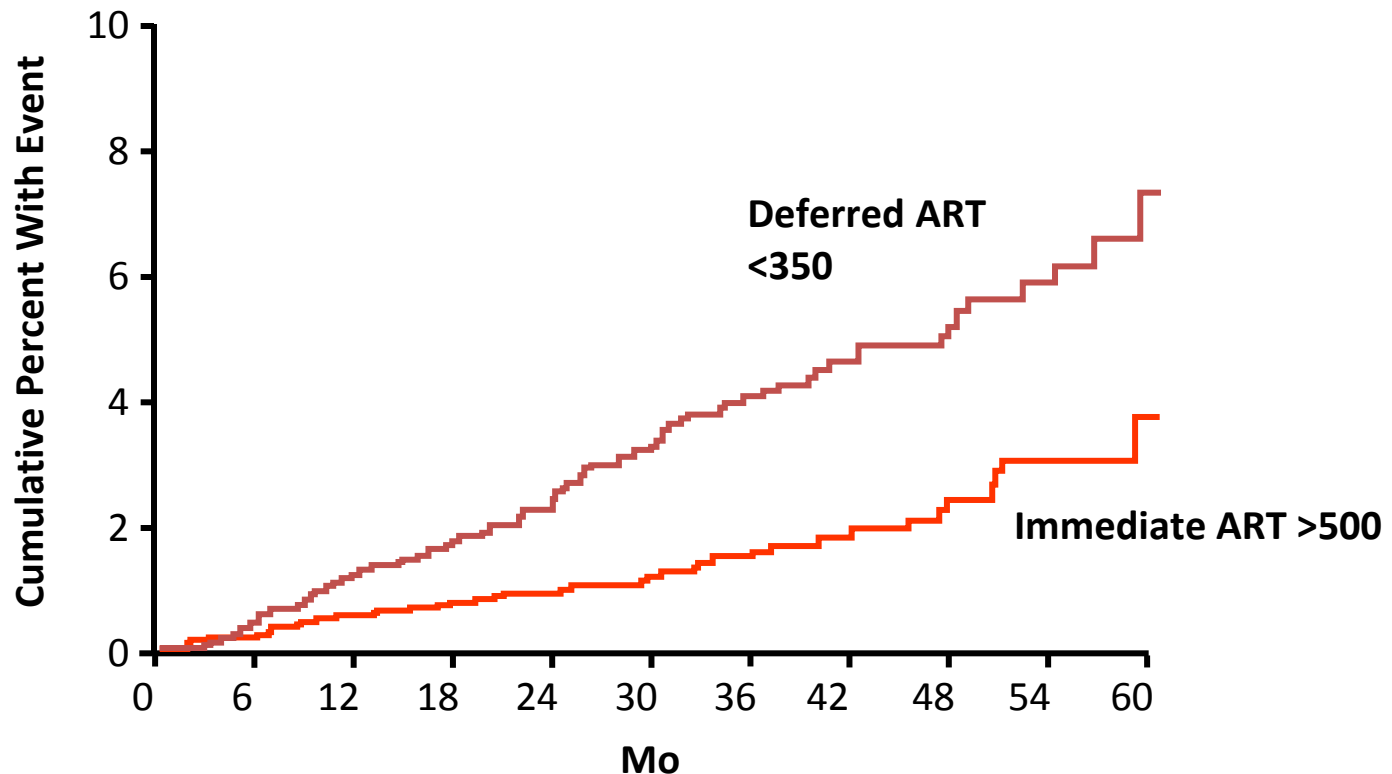


Characteristic	N=4,685
<b>Age (yr)*</b>	<b>36 (29, 44)</b>
<b>Female, n (%)</b>	<b>1,257 (27)</b>
<b>Race, n (%)</b>	
<b>White</b>	<b>2,086 (45)</b>
<b>Black</b>	<b>1,410 (30)</b>
<b>Time since HIV diagnosis</b>	<b>1.0 (0.4, 3.1)</b>
<b>CD4 cell count</b>	<b>651 (584–765)</b>
<b>Baseline HIV-RNA</b>	<b>12,759 (3,019–43,391)</b>
<b>TDF usage</b>	<b>89% in both groups</b>



# START: 57% Reduced Risk of Serious Events or Death With Immediate ART

- 4.1% vs 1.8% in deferred vs immediate arms experienced serious AIDS or non-AIDS-related event or death (HR: 0.43; 95% CI: 0.30-0.62;  $P < .001$ ) patients inclus à CD4>500



# START study

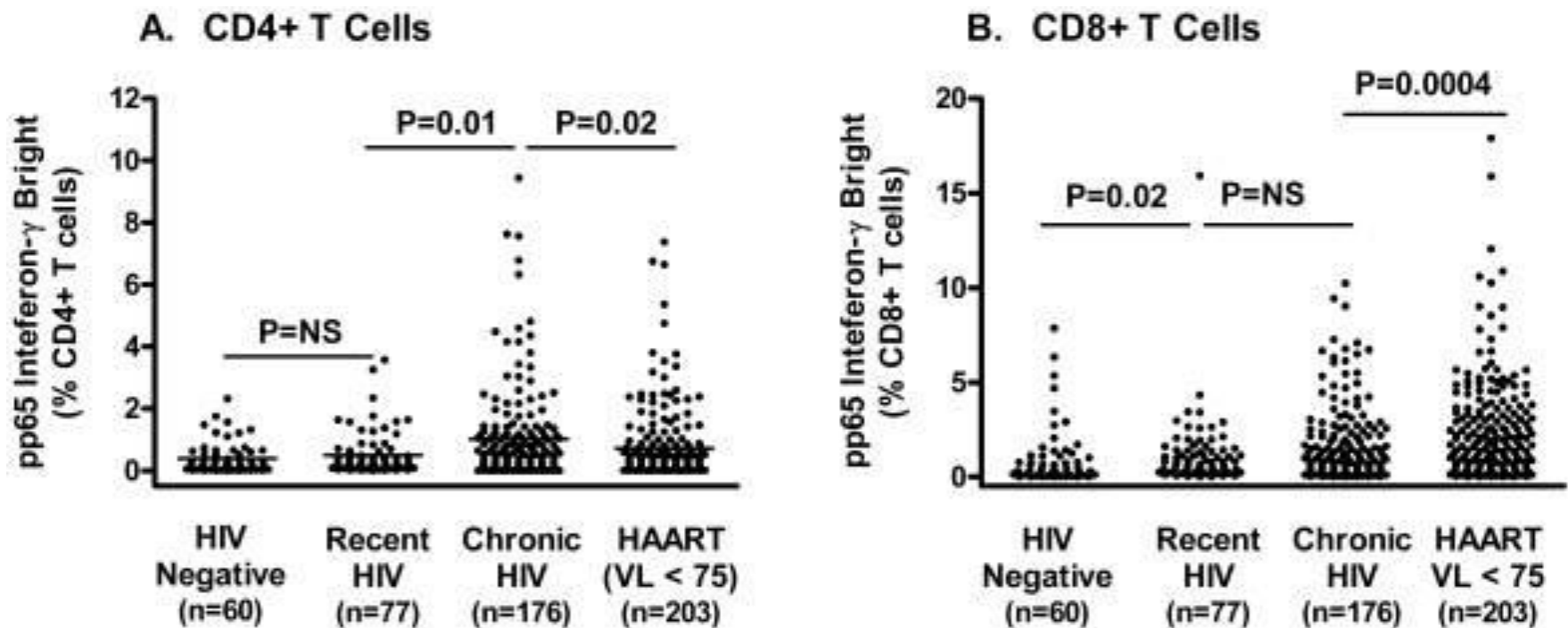
## Primary composite endpoint

- 4685 patients : 42 évènements dans le bras Ttt immédiat versus 96 dans le bras Ttt différé
- Différence vraie dans tous les groupes mais le NPT (nombre patients à traiter pour éviter 1 évènement/100PA) est
  - de 128 sur l'ensemble
  - De 45 chez les patients >50 ans
  - De 60 si CD4/CD8 < 0,5

# Pourquoi tous ces évènements ?

- Immuno-Activation
- Inflammation résiduelle
- modification du microbiote /translocation
- les co-infections : CMV, VHC
- les ARV : les nucléosidiques et en particulier D4T, ddi ; impact sur mitochondrie, la sénescence, la lamina
- les modes de vie : addictions, alimentaiton, sédentarité

# Persistence des lymphocytes T CMV + à un niveau très élevé chez patients VIH+



# CMV : risque accru de mortalité et morbidité

- Etude SALSA (*sacramento area latino study on aging*)  
taux d' IgG CMV associé à la mortalité toutes causes confondues et à la mortalité CV  
*Roberts Am J epidemiol 2010.*
- Etude suédoise : 13 090 pers, séropositivité CMV et titre des IgG anti-CMV associées
  - à augm. de la mortalité après ajustement sur âge , sexe , statut soc-eco*Gkrania-Klotsas, CID 2013.*

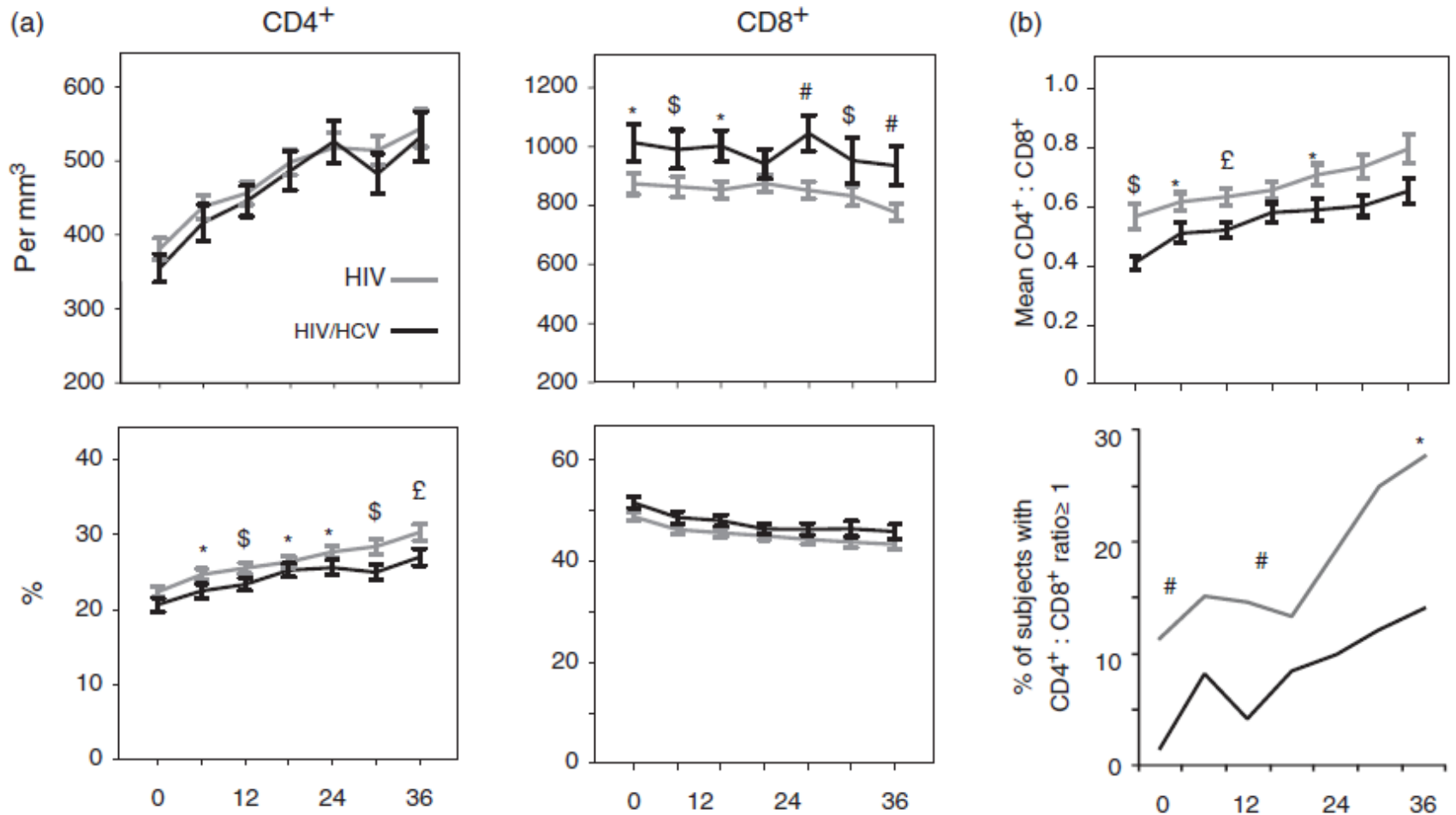
# Impact of hepatitis C virus coinfection on T-cell dynamics in long-term HIV-suppressors under combined antiretroviral therapy

O Zaegel-Faucher, I Poizot-Martin  
AIDS 2015;29:1505-1510

Patients ayant charge virale indétectable pendant au moins 3 ans  
Étude rétrospective période 1997-2005

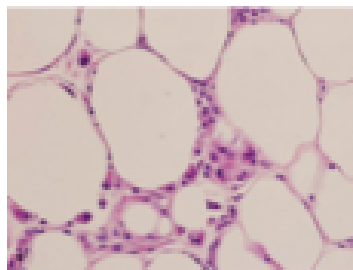
	HIV mono-infected cohort (group 1, n = 226)		HIV/HCV-coinfected cohort (group 2, n = 130)		P
	N/median	%/IQR	N/median	%/IQR	
Female	75	33.2	31	23.8	0.71
Age	39	33–46	36	33–39	0.001
MSM	90	39.8	2	1.5	<0.001
Heterosexual	105	46.5	24	18.5	
Intravenous drug users	2	0.9	99	76.2	
Others	29	12.8	5	3.8	
CDC stage C	62	27.4	28	21.5	0.002
HBV sero-positive	16	7.5	9	7.2	1.000
HCV genotype					
G1			55	42.3	
G3	na	na	34	26.1	na
G4			14	10.8	
Unknown			27	20.8	
Duration of HIV follow-up (years)	4	1–8	10	6–12	<0.001
cART exposure at BL (months)	21.5	4–56	19	3–61	0.223

Alors que amélioration du statut CD4,  
 Peu de baisse de l'activation CD8  
 Et encore moins chez les co-infectés VIH-VHC

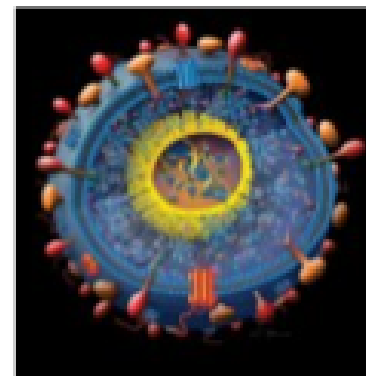


Impact sur la morbidité ?

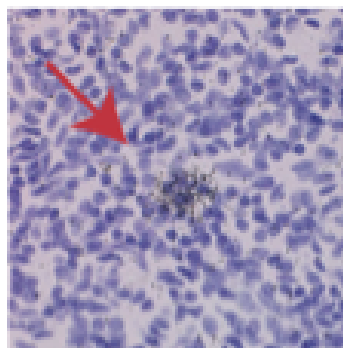
**HIV-associated fat  
Metabolic syndrome**



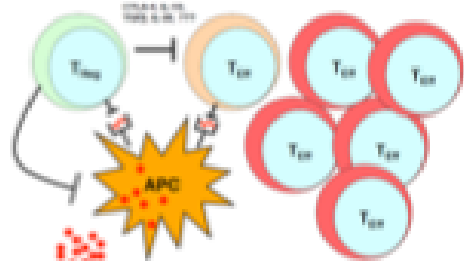
**CMV  
Excess pathogens**



**HIV production  
HIV replication**

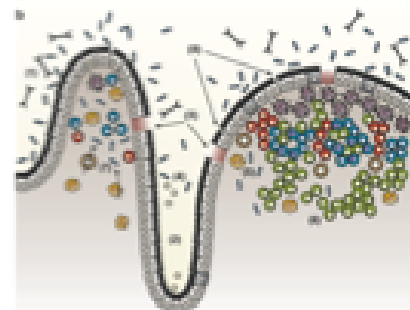


**Loss of regulatory  
cells**



**Inflammation**  
↑ Monocyte activation  
↑ T cell activation  
Dyslipidemia  
Hypercoagulation

**Microbial  
translocation**

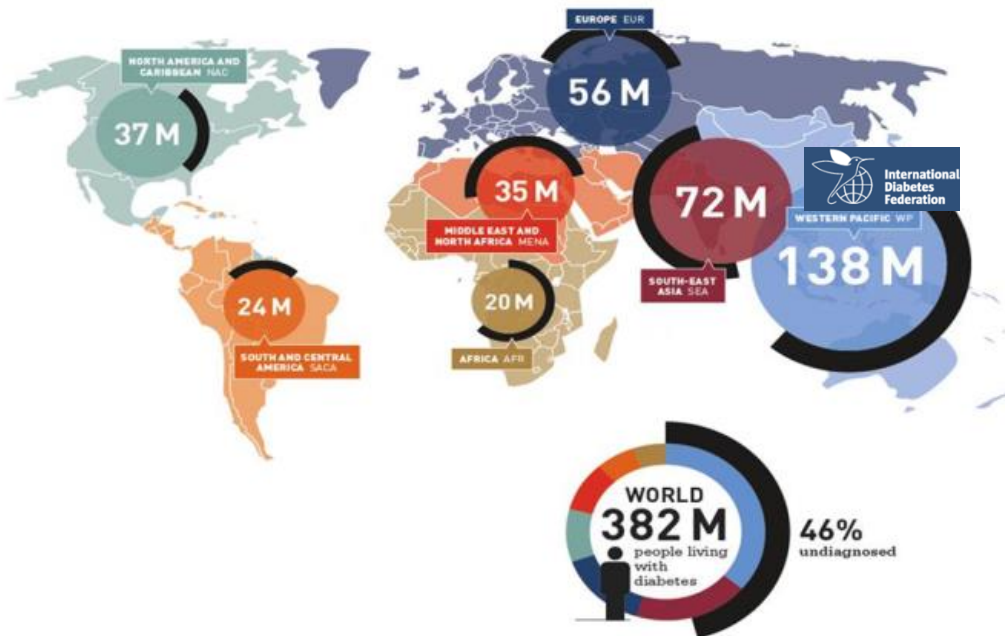
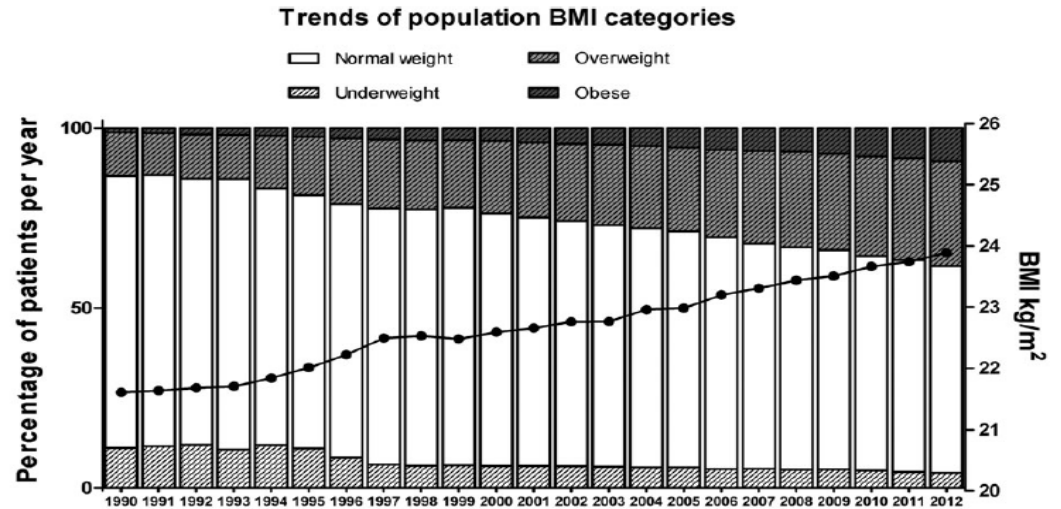


**Co-morbidities  
Aging**



# Obesity and diabetes

Longitudinal trends of population body mass index (BMI) categories. median BMI trajectory, entire Swiss HIV Cohort Study population, 1990–2012<sup>1</sup>

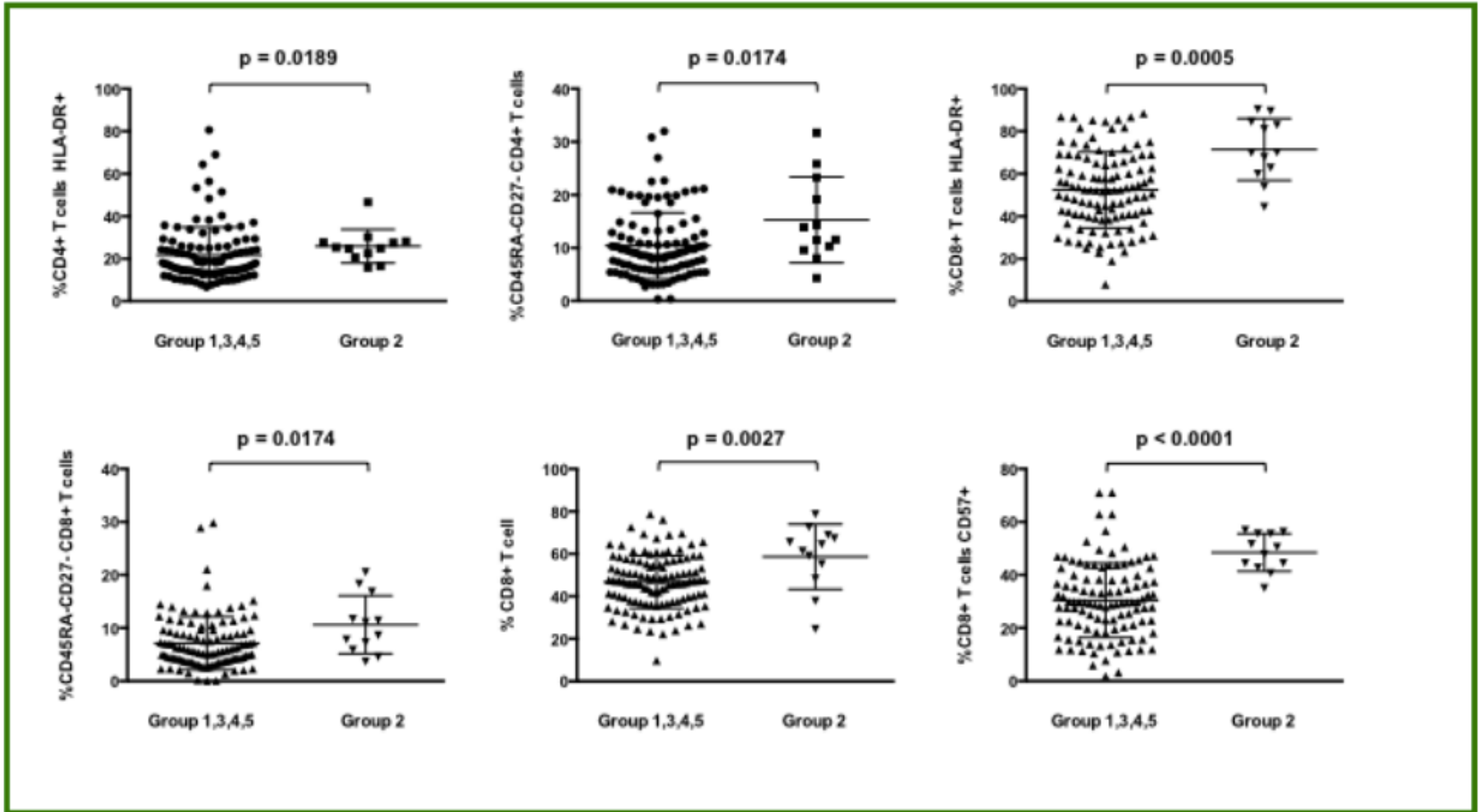


Number of people with diabetes by IDF Region, 2013<sup>2</sup>

1. WHO Report on the Obesity Epidemic 2010<sup>2</sup>.
2. IDF Diabetes Atlas, 6th edition 2013;

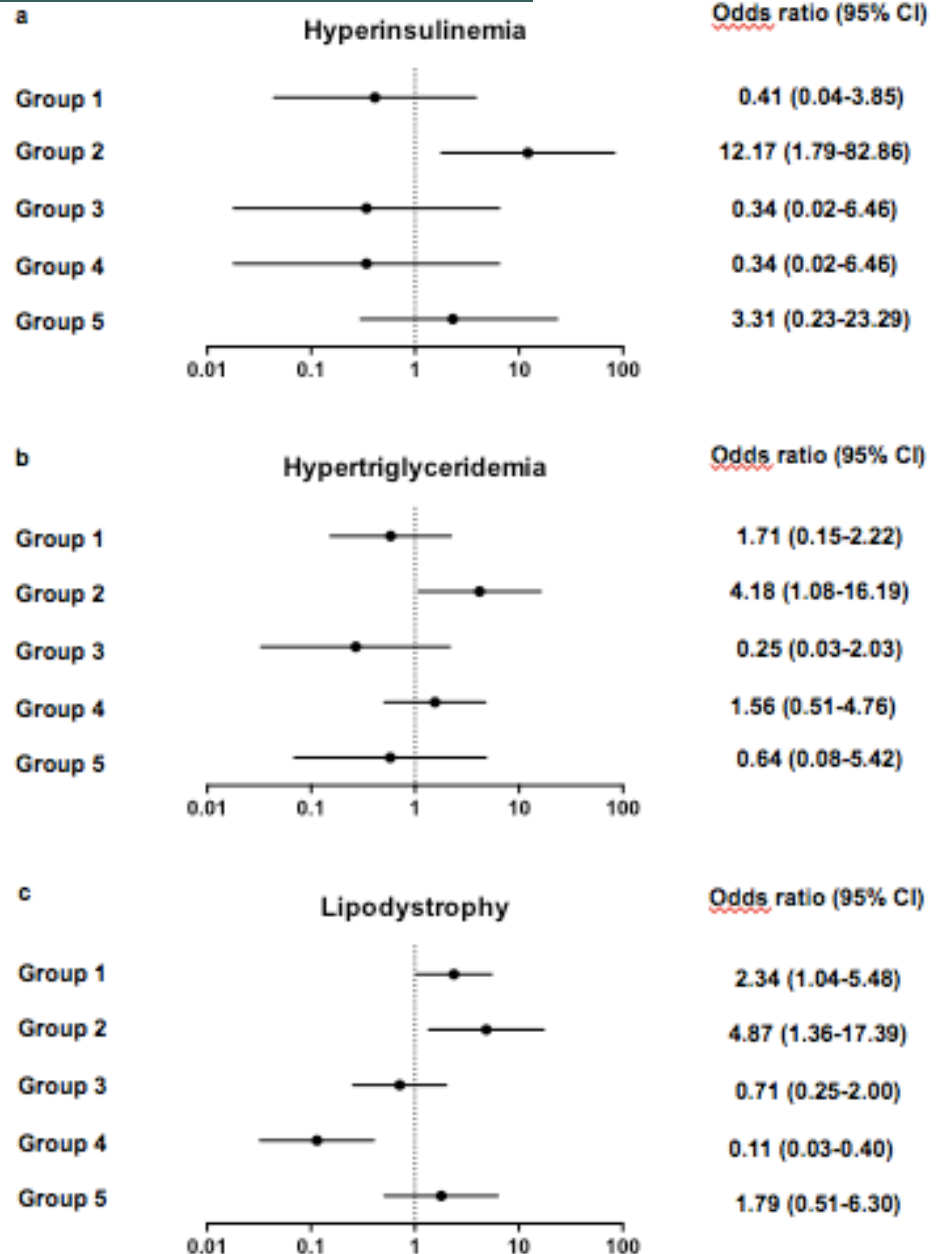
# Immune Activation Profile Associated with Metabolic Syndrome in HIV Treated Patients: the ACTIVIH study

Increased levels of sTNFR1 and increased CD8 activation in patients from group 2

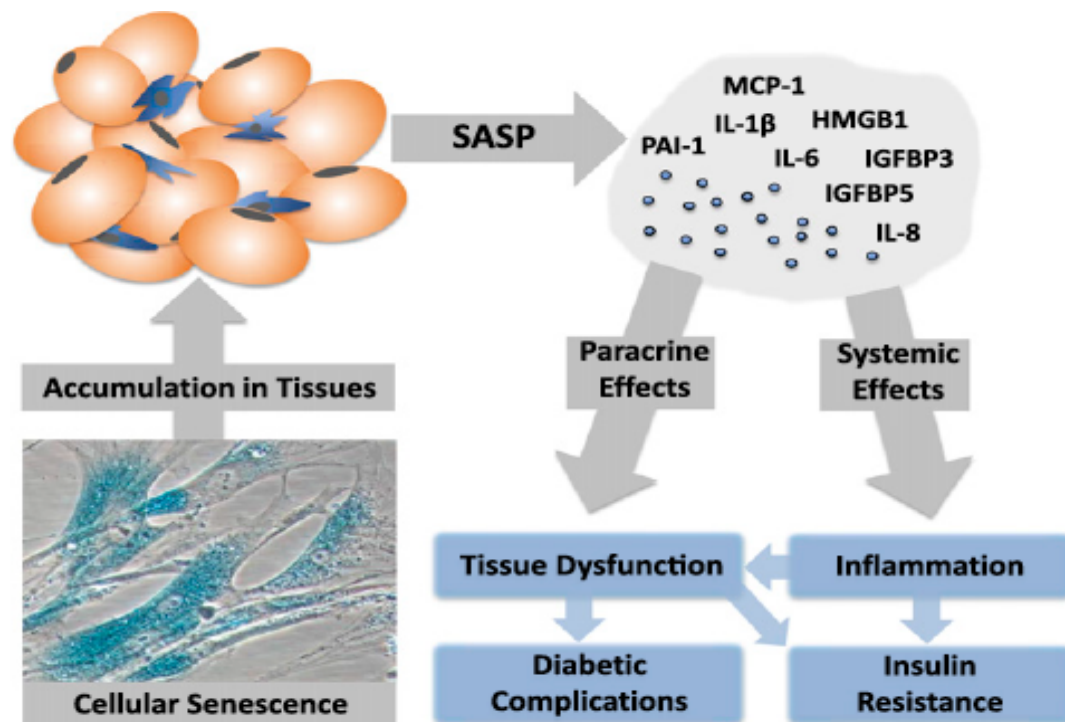


# Immune Activation Profile Associated with Metabolic Syndrome in HIV Treated Patients: the ACTIVIH study

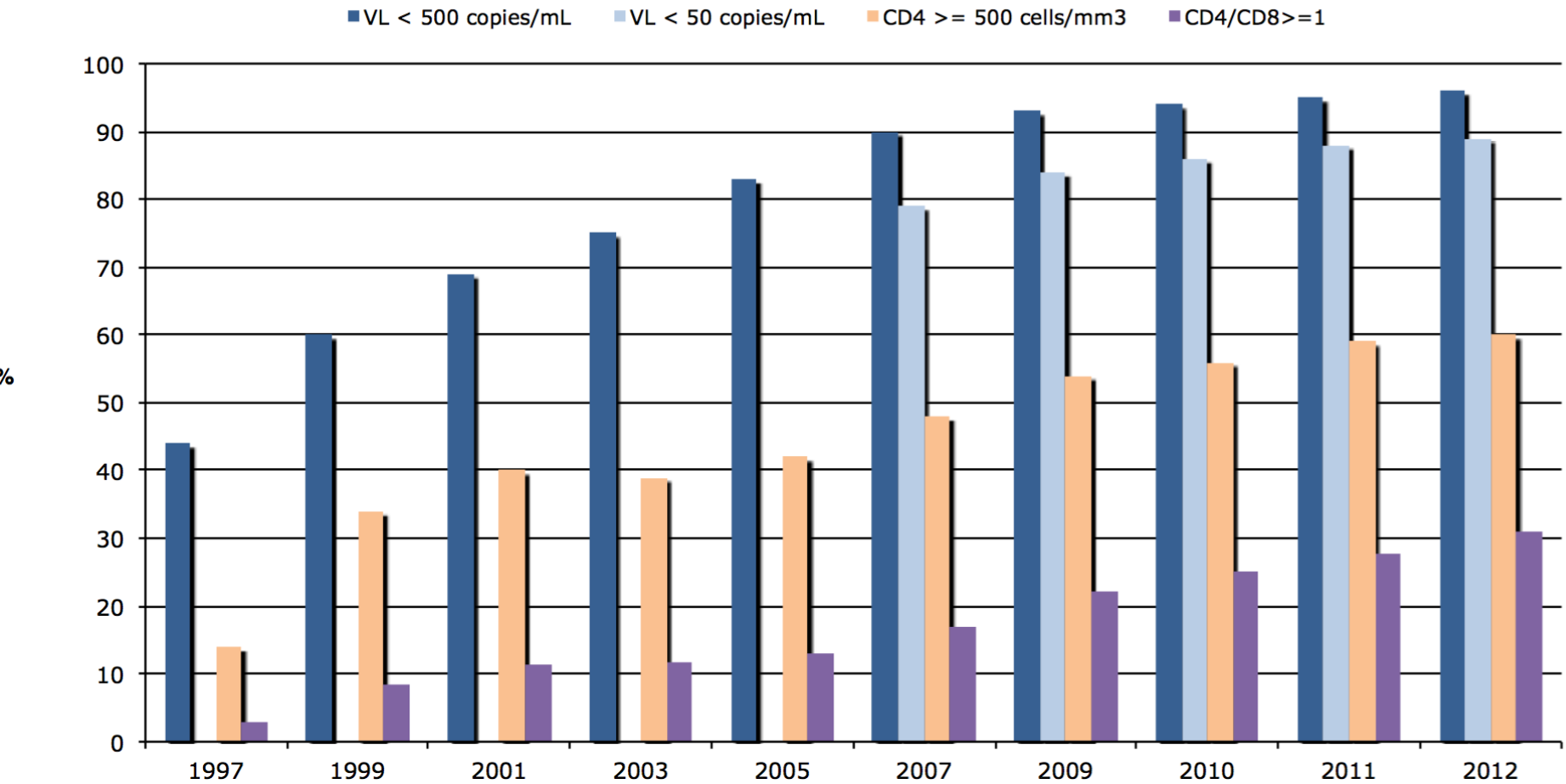
Le groupe 2 présentant un profil spécifique d'inflammation-activation immune est le groupe syndrome métabolique



Rôle délétère de la sénescence du tissu adipeux observée au cours du vieillissement, de l'obésité, du diabète

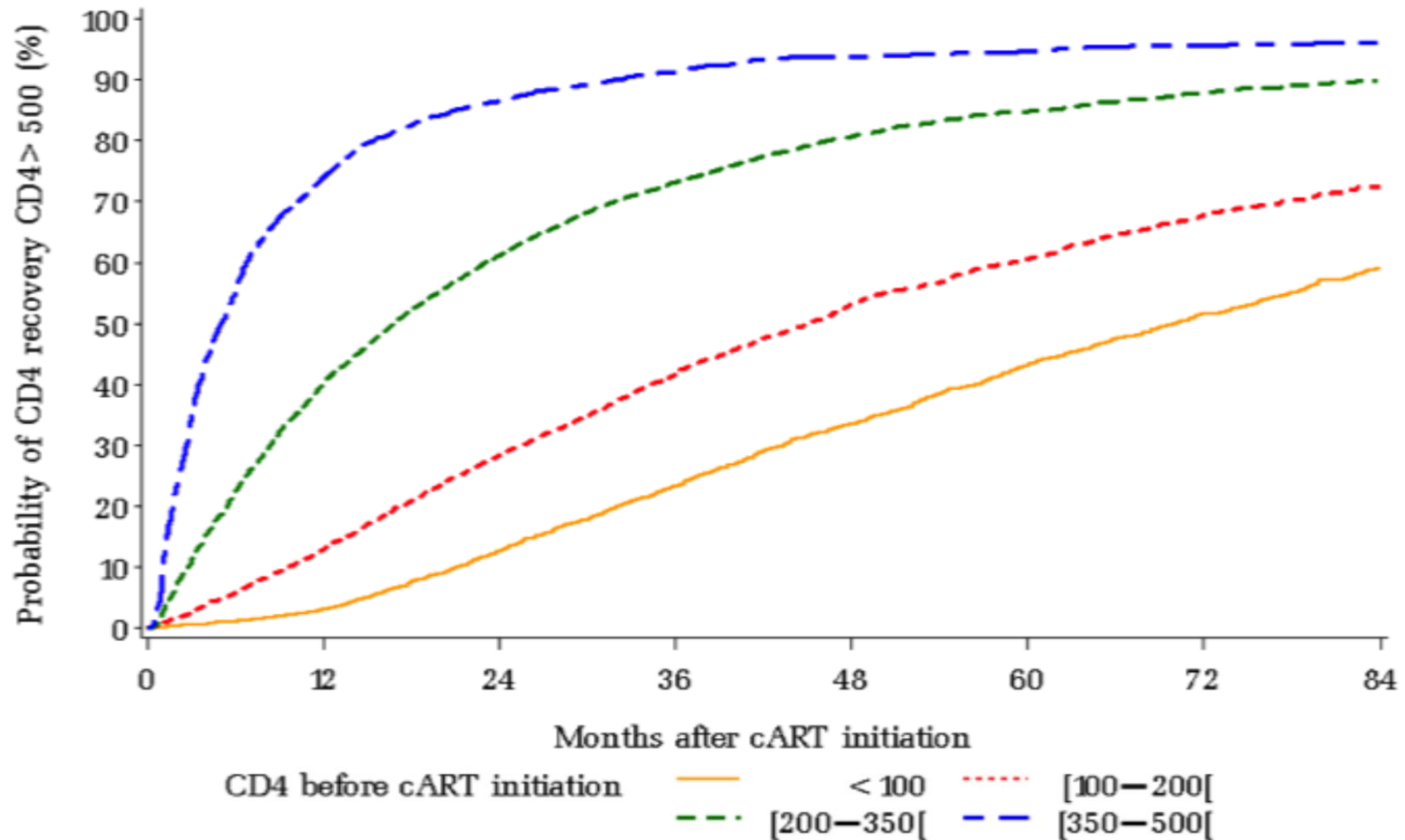


**Figure 1**—Senescent cells may play a role in driving insulin resistance and diabetes complications. Senescent cells accumulate in tissues throughout the body with aging and obesity and in disease states. The SASP is a diverse group of proinflammatory cytokines, chemokines, and growth factors released by senescent cells, which may act both locally and systemically. The SASP may affect the function of neighboring cells within a tissue through paracrine mechanisms, contributing to tissue dysfunction and damage that can lead to diabetes complications. In addition, SASP factors may circulate and add to a chronic inflammatory state commonly implicated as a contributor in the development of insulin resistance.



FHDH ANRS CO4

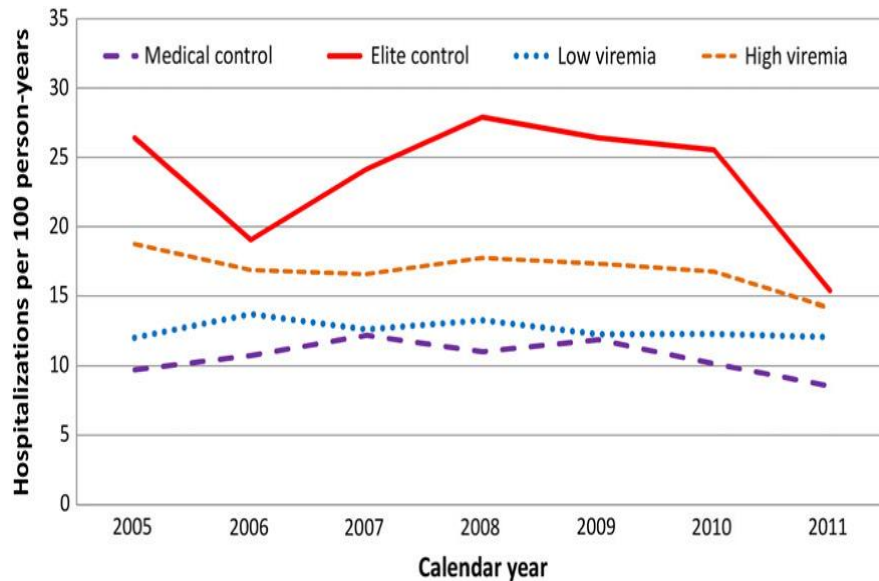
# Proportion of CD4 recovery according to baseline CD4 cell count



Median follow-up with controlled viral load: 50.1 months [30.8-80.0]

# Des critères pour « trier » les patients les plus à risque de co-morbidités ?

- tabac, alcool, drogues, pollution
- co-infections
- insulino-résistance
- insuffisance rénale
- statut immunologique (nadir, rapport CD4/CD8, immuno-sénescence)



8456 hospitalisations

- 25 % des elite controllers ont été hospitalisés soit OR de 1.77

- versus 14% des « contrôlés par ARV »

- 10% des CV basses vs 15 % des CV hautes

Motifs de « sur-hospitalisation » : le cardio-vasculaire !

# Les Vieux Patients/ Les Vieux Médecins/ Les Vieux Soignants

Ne pas négliger cette problématique

- officiellement...pas le temps
- ce n'est pas pour « ça » qu'ils avaient « signé »
- doutes sur leurs compétences
- pourquoi ce serait toujours le spécialiste du VIH qui gère les inter-actions médicamenteuses et les effets indésirables



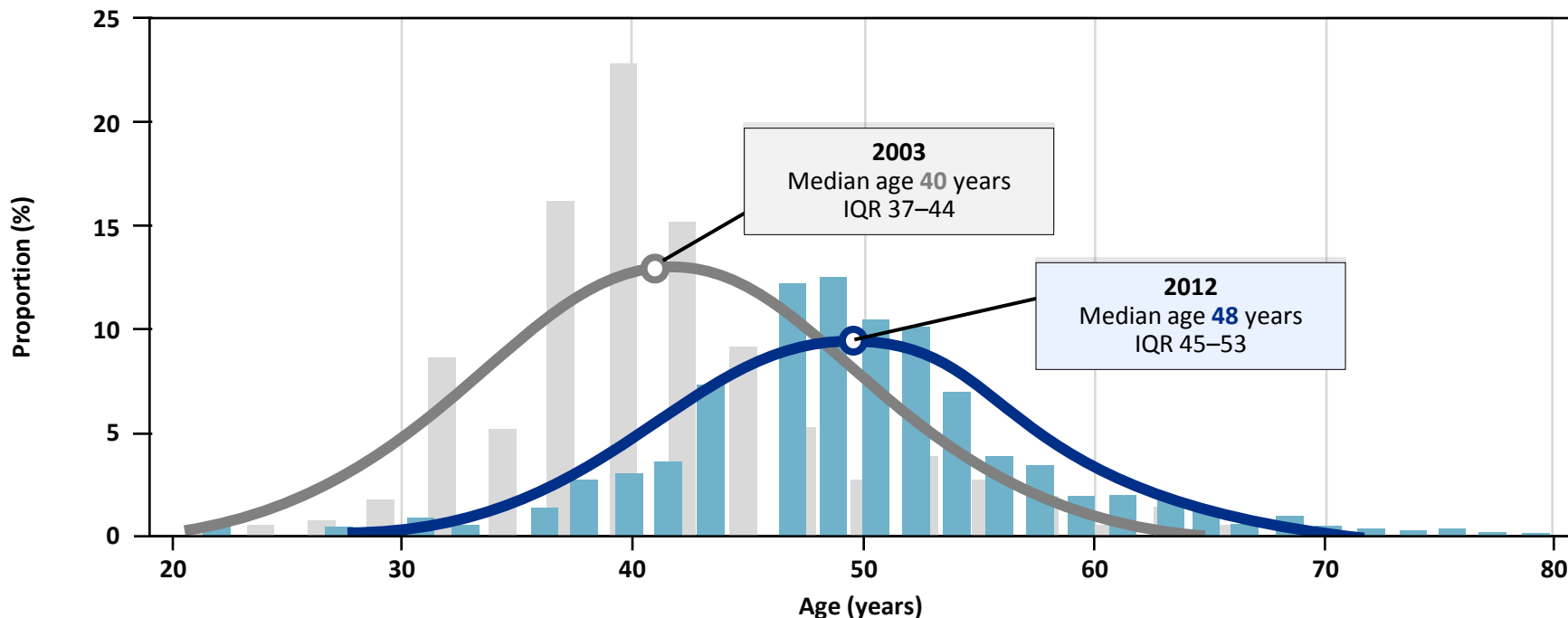
# Les Vieux Patients/Médecins/Soignants

## Ne pas négliger cette problématique

- Profil de soignants plus « fantaisistes »,  
+ compréhensifs des « plaisirs de la vie »  
Fiers d'avoir des jeunes patients
- la prévention, les règles hygiéno-diététiques...pas leur trip (celui des cardiologues ???)
- goût pour des réponses pragmatiques, efficaces dans l'immédiat (la PreP, le traitement anti-VHC...)
- question de l'identification / patients vieillissants : rarement passionnés par les troubles urinaires, les rhumatismes, la BPCO...

# The median age of ART-experienced HIV patients now approaches 50 years

Case control study of ART-experienced HIV patients (2000–2009)<sup>1</sup>



- From 2003 to 2012, the median age of HIV patients at the Modena Clinic increased from 40 years of age to 48 years<sup>1</sup>
- In a second study, the life expectancy of a male patient in the UK CHIC cohort with 5 years of ART experience and a CD<sub>4</sub> of 350–500 cells/mm<sup>3</sup> is 77 years compared with an expected lifespan of 80.1 in the UK population in general<sup>2</sup>
- Even though people are living longer due to the benefits of HIV viral suppression, patients are starting to experience more issues related to premature ageing and age-associated comorbidities<sup>3</sup>

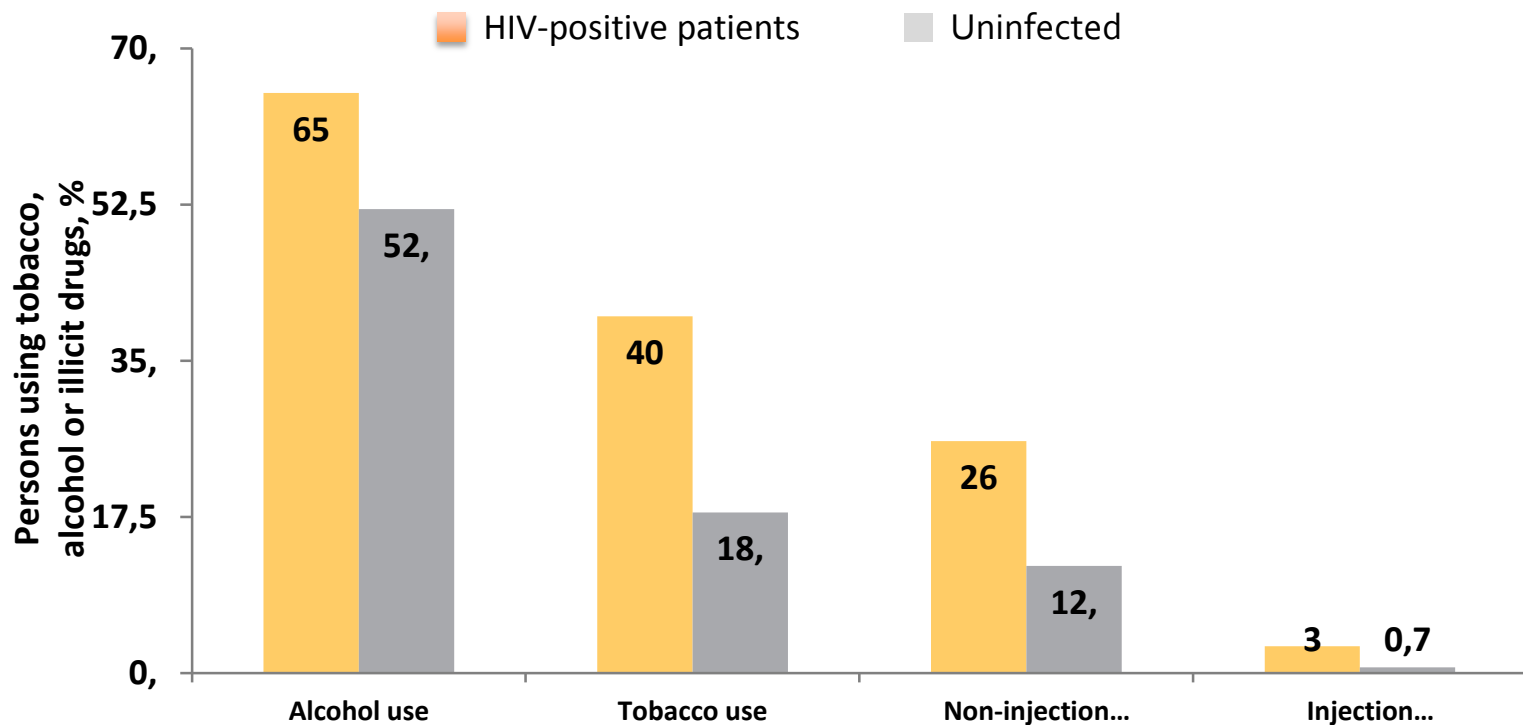
1. Guaraldi G et al. 4<sup>th</sup> International Workshop on HIV & Aging 2013. Abstract 12; 2. **Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection**, Sabin C, Glasgow 2012, abstract O131; 3. Effros RB et al. Clin Infect Dis 2008;47:542–553

# Comment prévoir l'observance à différentes thérapeutiques ?

- Expliquer au patient les mécanismes d'action
- voir avec le patient les risques des arrêts intempestifs selon molécules
  
- Mettre de son pouvoir de persuasion sur les traitements autres que le VIH
- « oublier » les concepts de simplification, allègement, combo, OAD...même si vous allez le faire
  
- Évoquer les risques d'interactions médicamenteuses
  - sans tomber dans la version : « ces médicaments sont tous des poisons »
  - En mettant le patient « dans la boucle » des interactions (utile pour les médicaments pris « hors prescription)

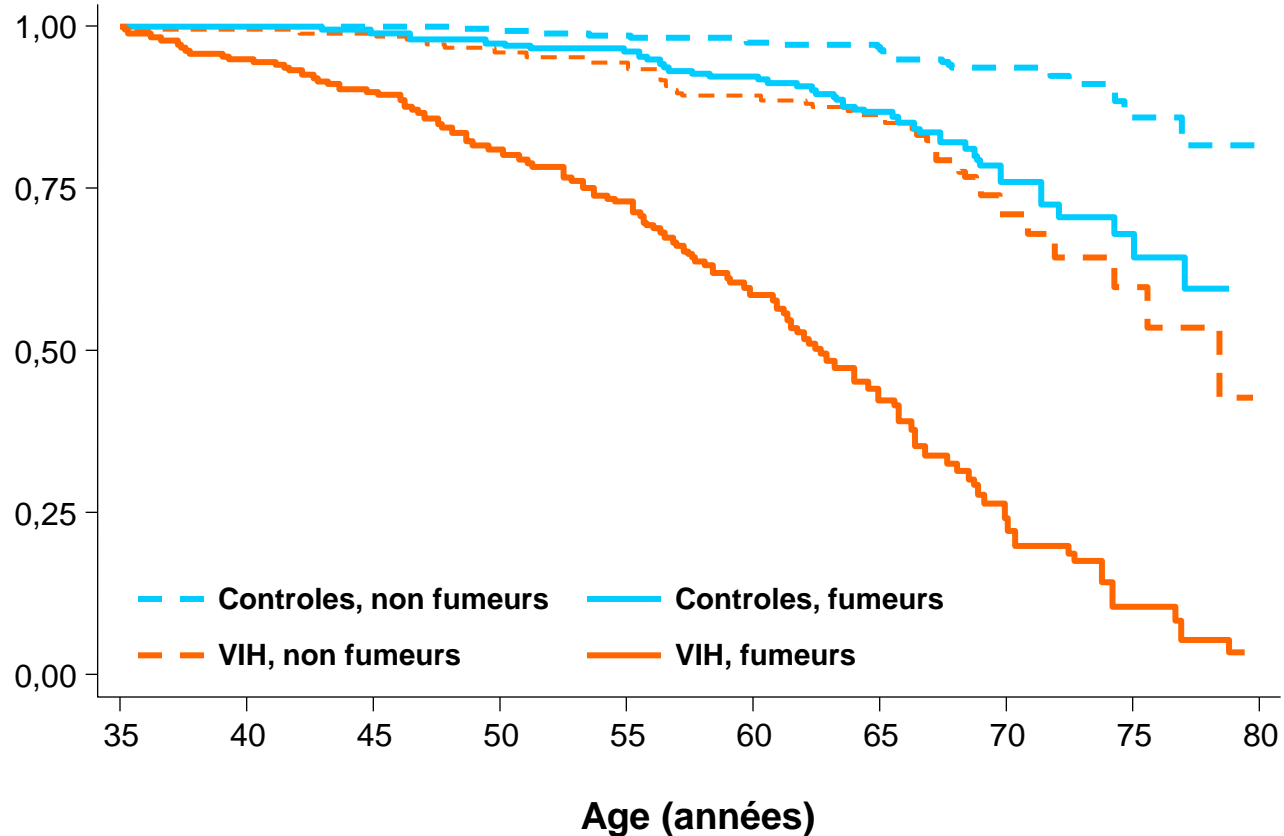
# Some HIV-positive patients have higher-risk behaviours that may lead to increased risk of early death

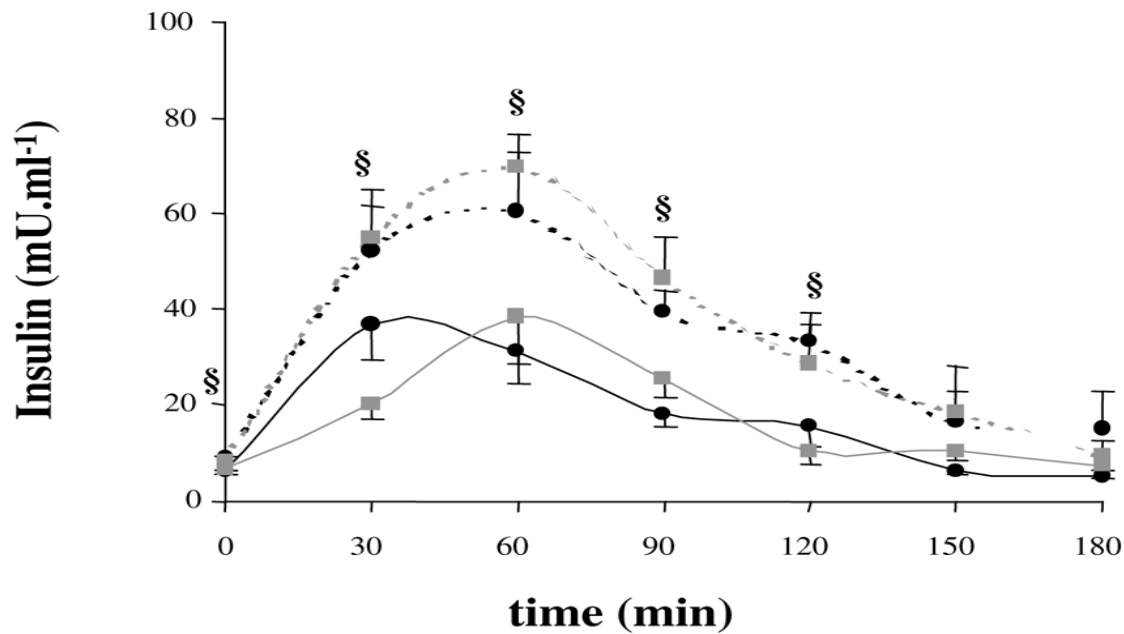
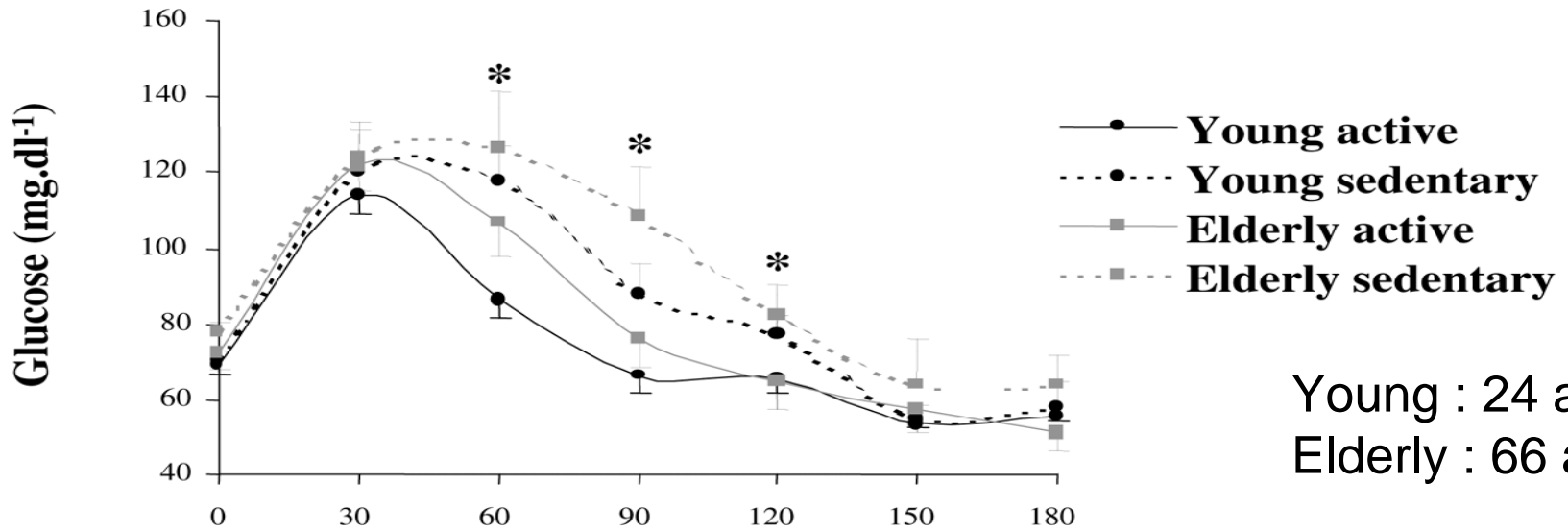
Prevalence of tobacco, alcohol, and illicit drug use among HIV-positive patients and uninfected individuals<sup>1-3</sup>

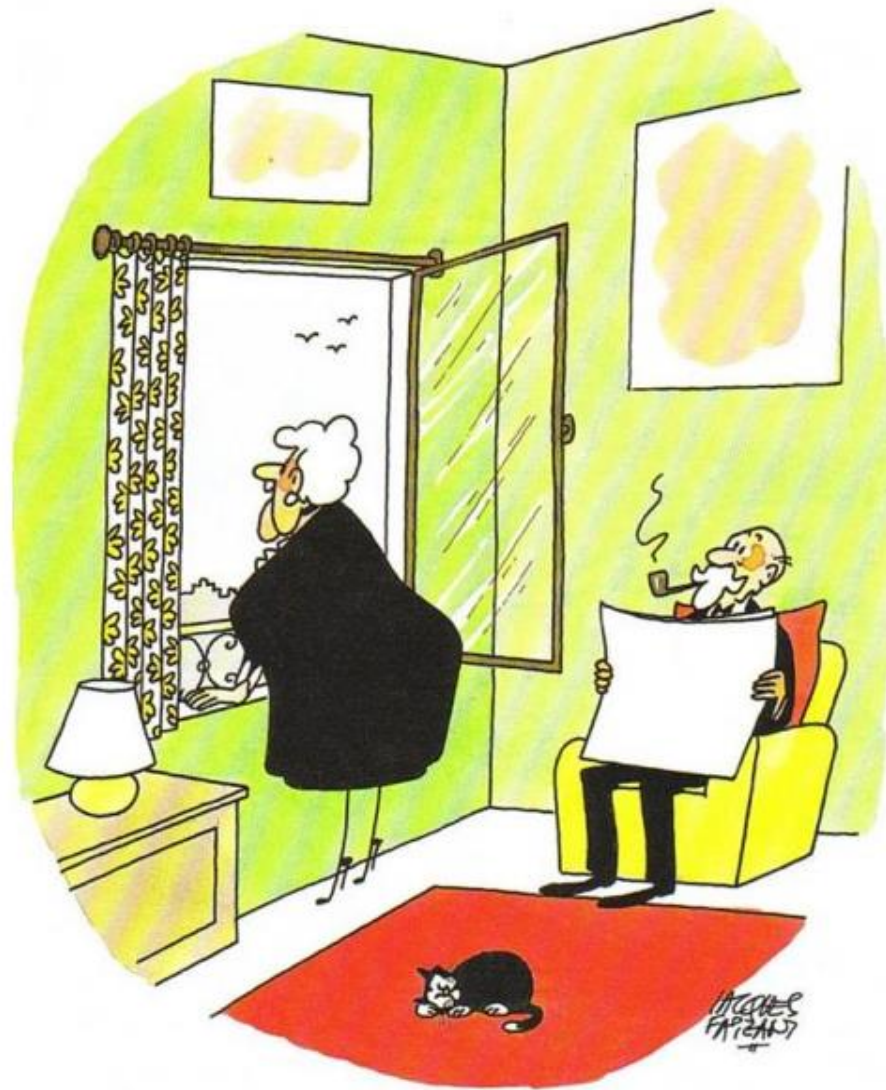


- Use of tobacco, alcohol, and illicit drugs is higher in HIV-positive patients

# Courbes de survie chez des sujets suivis à Copenhague, en fonction du statut VIH et du tabagisme







Ah! bientôt le printemps! Finalement, je crois que je vais me l'acheter, ce vélo de course.

Ah ! Bientôt le printemps. Finalement je crois que je vais me l'acheter ce vélo de course