

Dépistage et prise en charge du vieillissement chez les patients VIH+ ⁽¹⁾

Les patients infectés par le VIH présentent plus précocement que la population générale un certain nombre de co-morbidités liées au vieillissement : cardiovasculaire et infarctus du myocarde, ostéoporose, diabète, dyslipidémie, troubles neuro-cognitifs, atteintes rénales et hépatiques, cancers non classant Sida.

Les patients VIH + ont des signes de vieillissement avancés de 10 à 15 ans

• Risque cardiovasculaire et métabolique

Les patients VIH + ont une augmentation marquée des Facteurs de Risque (FR) cardiovasculaires :

- Addiction plus fréquente au tabac ou à la cocaïne,
- Exposition aux AntiRétroviraux (ARV) dont quelques-uns sont lipidogènes comme les Inhibiteurs de Protéase (IP) et certains Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)
- L'infection à VIH est un facteur de risque d'athérosclérose en soi
- Le diabète est quatre fois plus fréquent

Il est recommandé de dépister et si besoin de traiter en prévention primaire ou secondaire tous les patients VIH + pour :

La consommation de tabac (impact également sur les cancers). On préconise l'utilisation des substituts nicotiques en première intention s'il y a un besoin d'aide médicamenteuse pour le sevrage.

L'hyperlipidémie : ↑ LDL cholestérol >1,6 g/l (4,1 mM/l), ↓ HDL cholestérol < 0,35 g/l (< 0,90 mM/l), ↑ TG >2g/l (2,3 mM/l). La prise en charge doit commencer par les règles hygiéno-diététiques. Ensuite, si le statut virologique du patient le permet, on peut changer les antirétroviraux lipidogènes. Enfin, on prescrit des médicaments hypolipémiants. **Pour faire baisser le LDLc**, on conseille la pravastatine (ELISOR® ou VASTEN®) ou la rosuvastatine (CRESTOR®) car elles ne sont pas métabolisées par le CYP450 qui provoque des interactions avec les ARV. La fluvastatine (FRACTOL®) pourrait être utilisée mais il n'y a pas de données la concernant. Les autres statines ne sont pas conseillées. **Quand les TG > 4g/l (4,5 mM/l)**, on traite par fibrates.

Cible du LDL cholestérol en fonction des FR

Patient VIH + 0 FDR	LDL c < 1,9 g/l (< 4,9mM/l)
Patient VIH + 1 FDR	LDL c < 1,6 g/l (< 4,1mM/l)
Patient VIH + > 2 FDR	LDL c < 1,3 g/l (< 3,4mM/l)
ATCD cardio-vasculaires avérés et diabète de type 2	LDL c < 1,0 g/l (< 2,6mM/l)

L'Hyper Tension Artérielle (HTA) avec pour but une Tension Artérielle (TA) < 140/90 mmHg pour tous les patients VIH + ou < 130/80 mmHg en cas d'insuffisance rénale et/ou de diabète. En cas d'HTA, il faut dépister les atteintes d'un organe cible : hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance rénale, anomalies artérielles (carotides, rigidité aortique, fond d'œil pour la rétinopathie).

L'athérosclérose peut être dépisté par la recherche de souffles vasculaires. Si besoin, **on traite** par l'aspirine (75 – 325 mg/j)

Le diabète et le syndrome métabolique. On parle d'intolérance au glucose si 1g/l (5,6 mM/l) < glycémie < 1,26 g/l (7 mM/l), de diabète si la glycémie > 1,26 g/l (7 mM/l). Le syndrome métabolique ou syndrome de résistance à l'insuline s'accompagne d'un état proinflammatoire et prothrombotique à haut risque de maladies cardiovasculaire et de diabète. Il est défini par une association d'au moins 3 critères sur 5.

Syndrome métabolique chez le patient VIH + = au moins 3 critères sur 5	
• Obésité abdominale ou lipodystrophie clinique	• Diamètre abdominal > 102 cm chez l'homme, > 88 cm chez la femme
• TA	• TA systolique > 130 mmHg et/ou diastolique > 85 mmHg
• Triglycérides	• > 1,5 g/l (1,7 mM/l)
• HDL cholestérol	• < 0,4g/l (1 mM/l) chez l'homme • < 0,5g/l (1,3 mM/l) chez la femme
• Glycémie	• > 1g/l (5,6 mM/l)

La prise en charge du « prédiabète » et du syndrome métabolique nécessite le contrôle de tous les FR cardio-vasculaires avec l'arrêt du tabac, une éducation hygiéno-diététique et la modification des ARV si le statut virologique du patient le permet.

La prise en charge du diabète nécessite des mesures de prévention cardio-métaboliques. Du fait de la prédominance de l'insulino-résistance, on conseille en premier lieu les médicaments insulino-sensibilisateurs (metformine, glitazones) avant les médicaments insulino-stimulateurs (sulfamides, glinides ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV). Enfin on propose un dépistage des complications microvasculaires du diabète : rétinopathie, néphropathie, neuropathie.

- **Complications hépatiques (en dehors des co-infections VHB, VHC)**

On note des anomalies hépatiques précoces dans les premiers jours de mise sous ARV (essentiellement les INNTI et les IP). Ensuite, fréquemment, **des anomalies hépatiques tardives** (stéatose hépatique 30-40%) qu'il faut dépister par échographie ou scanner chez les patients présentant des troubles métaboliques ou une élévation inexpliquée des transaminases. La lipodystrophie est un FDR de stéatose hépatique.

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) présente un risque significatif d'évolution de la fibrose vers la cirrhose et ses complications. La suspicion de NASH nécessite une Ponction Biopsie Hépatique.

Chez le patient co-infecté VIH-VHC, le risque de stéatose hépatique peut aller jusqu'à 70% chez le patient génotype 3 car elle est viro-induite et de l'ordre de 30% à 40% pour les autres génotypes car elle est essentiellement d'origine métabolique.

La prise en charge nécessite des règles hygiéno-diététique, la suppression de certains ARV, didanosine (VIDEX®) et stavudine (ZERIT®), si le statut virologique du patient le permet et le traitement du VHC génotype 3.

- **Complications osseuses**

La prévalence de l'**ostéoporose** chez les patients VIH + varie de 3% à 22%. Les FR identifiés en plus de ceux de la population générale sont un nadir de CD4 bas (valeur la plus basse atteinte par les CD4 au cours de l'évolution d'un patient). Lors de l'instauration d'un traitement d'ARV, la densité minérale osseuse baisse, surtout lors des deux premières années de traitement. Cette baisse est plus importante en cas de traitement par ténofovir et IP. Enfin, l'**ostéonécrose aseptique** est augmentée chez les patients VIH +.

Il est recommandé un dépistage ciblé par densitométrie osseuse pour les patients à FR identiques à ceux de la population générale et chez les hommes > 60 ans, les hommes < 60 ans avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) < 20 kg/m² et les hommes < 60 ans et avec un IMC entre 20 et 23 kg/m² et un nadir de CD4 < 200/mm³.

La prise en charge se fait en fonction du T-score.

- **En cas de T-score < - 2,5 Dérivation Standard (DS)**, on parle d'ostéoporose et il faut rechercher une étiologie spécifique, corriger des carences en vitamine D et/ou calcium et traiter par biphosphonates.

- **En cas de -1 DS > T-score > - 2,5 DS**, on parle d'ostéopénie et il faut corriger des carences en vitamine D et/ou calcium et refaire une densitométrie osseuse tous les 2-3 ans.

La prévention passe par le sevrage du tabac et de l'alcool et la correction des carences en vitamine D et/ou calcium, l'arrêt des ARV en cause, notamment le ténofovir contenu dans plusieurs combinaisons (VIREAD[®], TRUVADA[®], ATRIPLA[®])

- **Complications neurologiques**

La prévalence des **Troubles Neuro-Cognitifs (TNC) mineurs** est de l'ordre de 20%. Certaines situations doivent conduire à un dépistage des TNC :

Plaintes cognitives, âge > 50 ans, co-infection par le VHC, infection à VIH avancée (nadir CD4 < 200/mm³, stade C), infection à VIH non contrôlée (ARN VIH détectable).

Une batterie courte de test de dépistage (épreuve des 5 mots, dessin de l'horloge, Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF) ⁽²⁾) permet de sélectionner les patients nécessitant un bilan complémentaire.

Le traitement passe par l'utilisation d'ARV ayant une pharmacocinétique caractérisée par une bonne diffusion dans le système nerveux central (score CHARTER, diffusion croissante de 1 à 4)

Score CHARTER

	4	3	2	1
INTI *	Zidovudine (RETROVIR [®])	Abacavir (ZIAGEN [®]) Emtricitabine (EMTRIVA [®])	Didanosine (VIDEX [®]) Lamivudine (EPIVIR [®]) Stavudine (ZERIT [®])	Ténofovir (VIREAD [®])
INNTI *	Névirapine (VIRAMUNE [®])	Efavirenz (SUSTIVA [®])	Etravirine (INTELENCE [®])	
IP *	Indinavir/r (CRIXIVAN [®] /NORVIR [®])	Darunavir/r (PREZISTA [®] /NORVIR [®]) Fosamprenavir/r (TELZIR [®] /NORVIR [®]) Lopinavir/r (KALETRA [®])	Atazanavir/r (REYATAZ [®] /NOVIR [®])	Nelfinavir/r (VIRACEPT [®] /NORVIR [®]) Saquinavir/r (INVIRASE [®] /NORVIR [®]) Tipranavir/r (APTIVUS [®] /NORVIR [®])
IE *		Maraviroc (CESENTRI [®])		Enfuvirtide (FUZEON [®])
II *		Raltegravir (ISENTRESS [®])		

* INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse, INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse, IP : Inhibiteur de Protéase, IE : Inhibiteur d'entrée, II : Inhibiteurs de l'Intégrase

A tous les stades de l'infection par le VIH, les patients peuvent présenter de **grandes variétés de neuropathies périphériques**. L'origine est probablement multifactorielle. Le traitement consiste à changer le médicament éventuellement responsable et d'utiliser, outre les antalgiques ou opiacés, les antidépresseurs voire les anticonvulsivants en prenant garde aux interactions médicamenteuses.

- **Complications rénales**

Le risque de Maladie Rénale Chronique (MRC) concerne 4% à 8% des patients. La MRC est un facteur important de risque cardio-vasculaire. Chez tous les patients VIH + on propose un dépistage systématique par la créatininémie, le calcul de la Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD) ou de l'équation de Cockcroft-Gault et la protéinurie sur bandelette.

- **Cancers viscéraux non classant sida**

Le cancer broncho-pulmonaire est 2 à 6 fois plus élevé que dans la population générale et survient plus jeune (moyenne de 45 ans pour les patients VIH + contre 65 ans dans la population générale). L'immunodépression est un facteur de risque en soi.

La prévention passe par le sevrage tabagique.

Le dépistage systématique par radio pulmonaire ou scanner thoracique n'a pas été démontré.

Il faut être attentif à l'apparition ou la modification d'un symptôme respiratoire, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, ou à une altération de l'état général inexplicée et ne pas hésiter à réaliser un scanner thoracique et / ou discuter d'une fibroscopie bronchique.

Le **traitement** est le même que pour les patients VIH négatif.

L'hépatocarcinome est principalement associé à la prise excessive d'alcool et aux co-infections par les virus des hépatites B et C. Le VIH aurait un rôle facilitant.

La prévention repose sur le dépistage systématique des hépatites, leur prise en charge précoce, la vaccination systématique contre l'hépatite B en cas d'absence d'immunisation et le sevrage de l'alcoolodépendance.

Le dépistage par échographie semestrielle est justifié chez les patients co-infectés par le VHC ou le VHB.

Le traitement est similaire à celui de la population VIH - .

D'autres cancers ont une incidence accrue : système nerveux central, lèvre, rein, œil, séminomes testiculaires, leucémie, mélanomes, cancers ORL.

Bernard PROUVOST-KELLER, médecin coordinateur réseau VIH des Alpes-Maritimes. Relecture par Pierre-Luc LASSALLE, Médecin Généraliste, Vence et Pierre-Marie ROGER, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, Infectiologie, CHU de Nice. Les auteurs ont déclaré une absence de conflits d'intérêt.

- (1) YENI P. et al. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts ; Rapport 2010. La documentation Française. Septembre 2010 : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf
- (2) Consultable en annexe du chapitre « Complications associées au VIH et au traitements antirétroviraux » du rapport 2010, Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts : 144-145