Cerveau, vieillissement et Infection à VIH

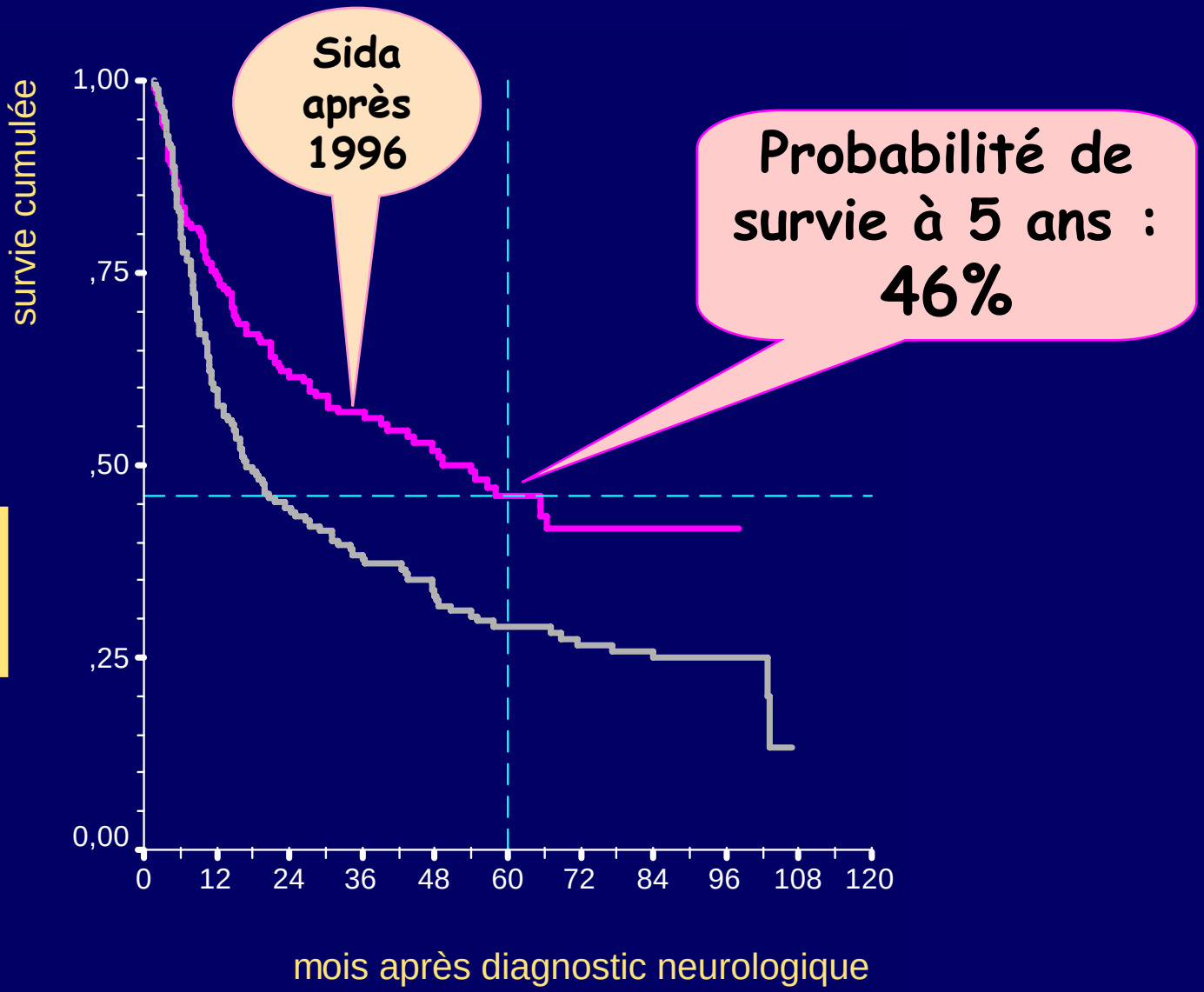
Dr Jacques Gasnault
UF de suite et réadaptation
CHU Bicêtre

Risque cérébral associé à l'infection par le VIH

- Neurosida : Evolution à long terme
- Sujet vieillissant
  - VIH
  - Vieillissement « normal »
  - Comorbidités
- Risque vasculaire

Risque cérébral associé à l'infection par le VIH

- Neurosida : Evolution à long terme
- Sujet vieillissant
  - VIH
  - Vieillissement « normal »
  - Comorbidités
- Risque vasculaire

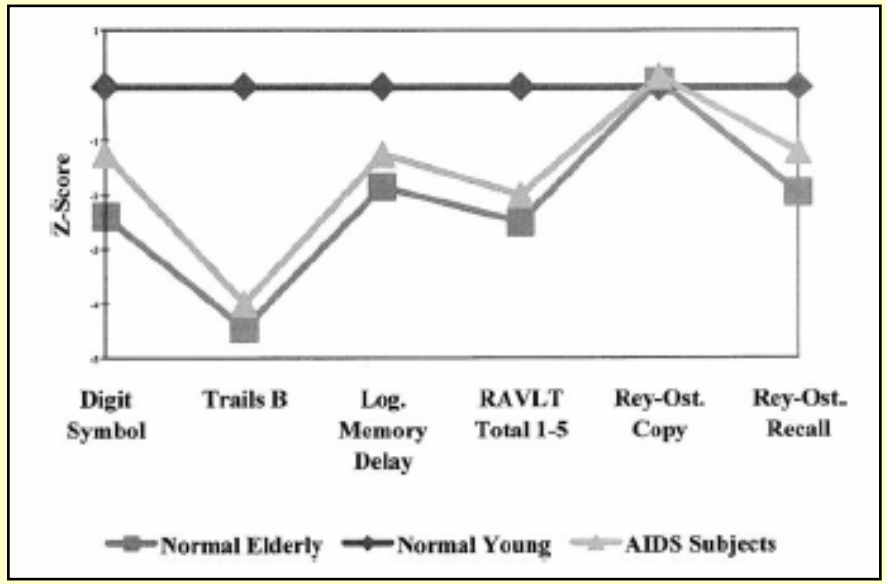


de Janvier 1995
à Décembre 2002
Suivi : 30/09/03

Courbe de survie chez 383 patients VIH+ avec atteinte cérébrale *(délai moyen de suivi = 61 mois)*

Troubles Neuro-Cognitifs liés au VIH

- **TNC : atteinte sous-corticale**
  - déficit cognitif
  - troubles du comportement
  - difficultés motrices
- **Troubles cognitifs modérés (TCM)**
  - Prévalence :
    - ≈ **15-30 %** si CD4 <200
    - **Stade A et B : ?**
- **Démence à VIH avérée (DVA)**
  - Prévalence : **10 à 20 %** au stade C
  - Retentissement ± marqué sur les AVQ

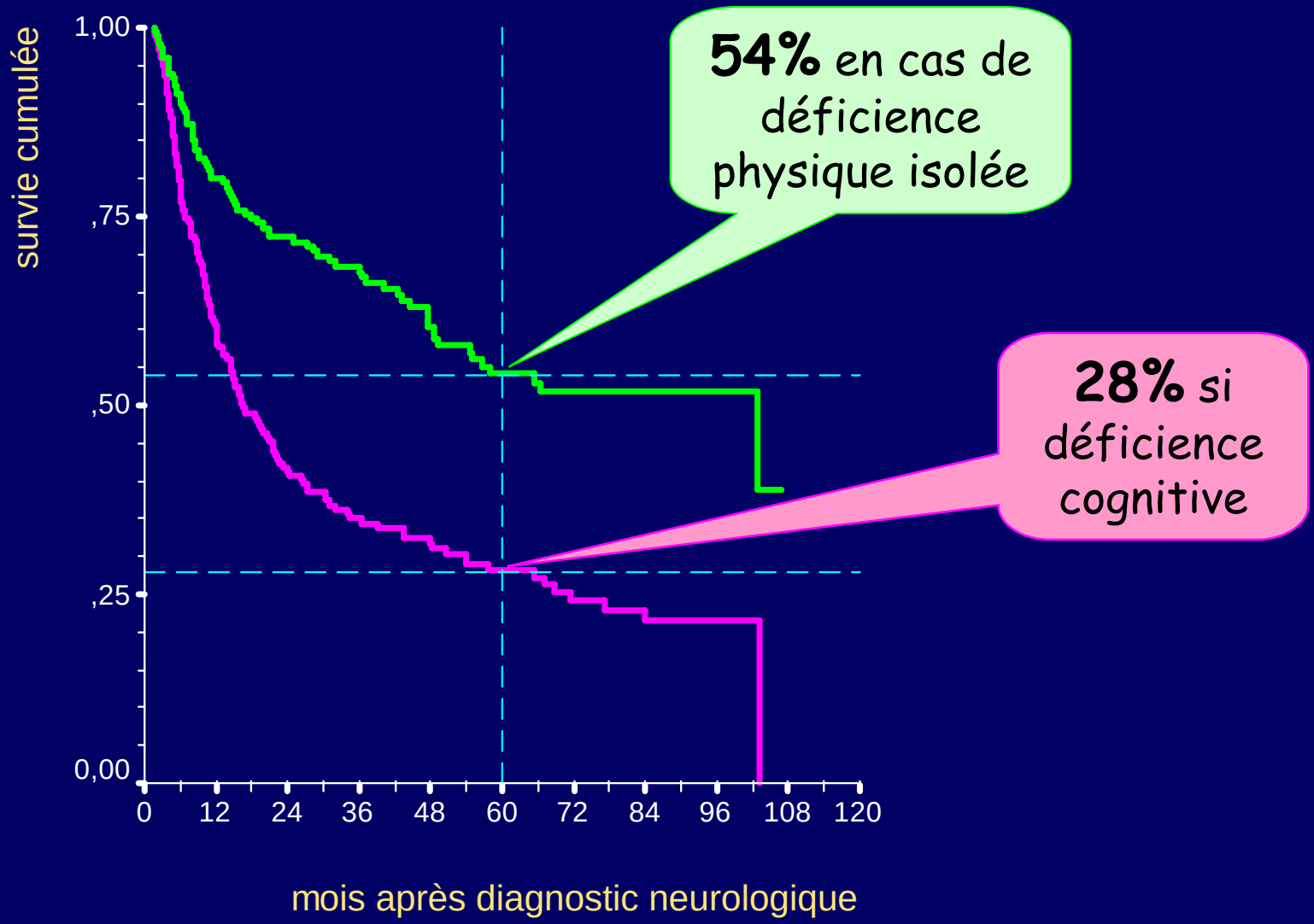


(Hinkins et al. Can J Aging, 1990)

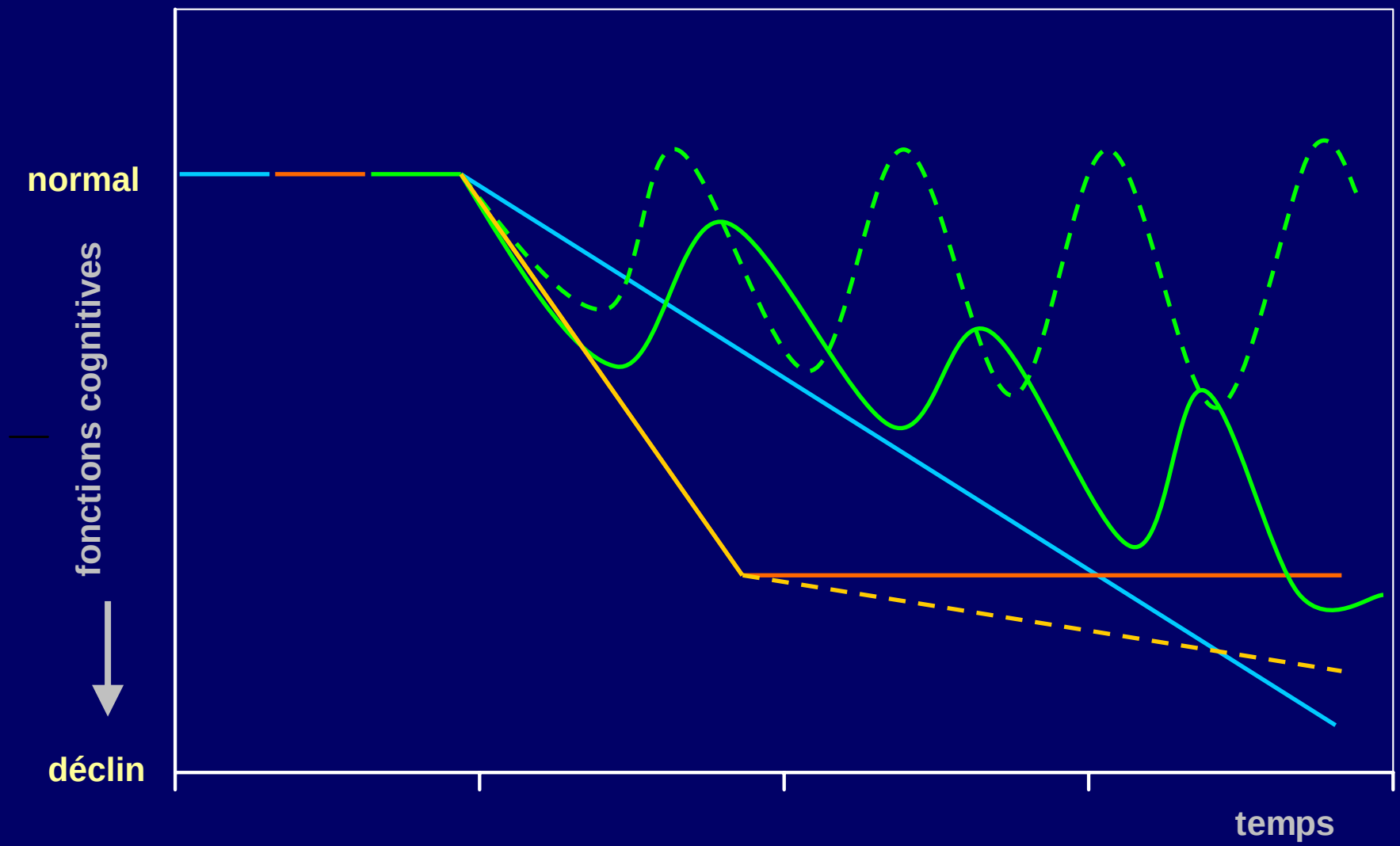
⇨ **Prévalence Croissante**
- Baisse de la mortalité sous ARV

Troubles cognitifs modérés

- «*perturbations cognitives suffisantes pour avoir des conséquences dans la vie courante mais insuffisamment sévères pour entraîner un diagnostic de démence*» (DSM IV)
- **Seules les activités les plus «exigeantes» sont affectées (AAN)**
  - ✓ **p.e. : Observance d'un traitement antirétroviral**
- **Non classant pour le stade C**
- Facteur de risque indépendant de mortalité
- **Origine multifactorielle probable**



Influence du déficit cognitif sur la probabilité de survie à 5 ans chez 383 patients avec NeuroSida



TNC_{VIH} : Différents modes évolutifs

(d'après Ron Ellis, 2005)

Risque cérébral associé à l'infection par le VIH

- Neurosida : Evolution à long terme
- Sujet vieillissant
  - VIH
  - Vieillissement « normal »
  - Comorbidités
- Risque vasculaire

Vieillir avec le VIH

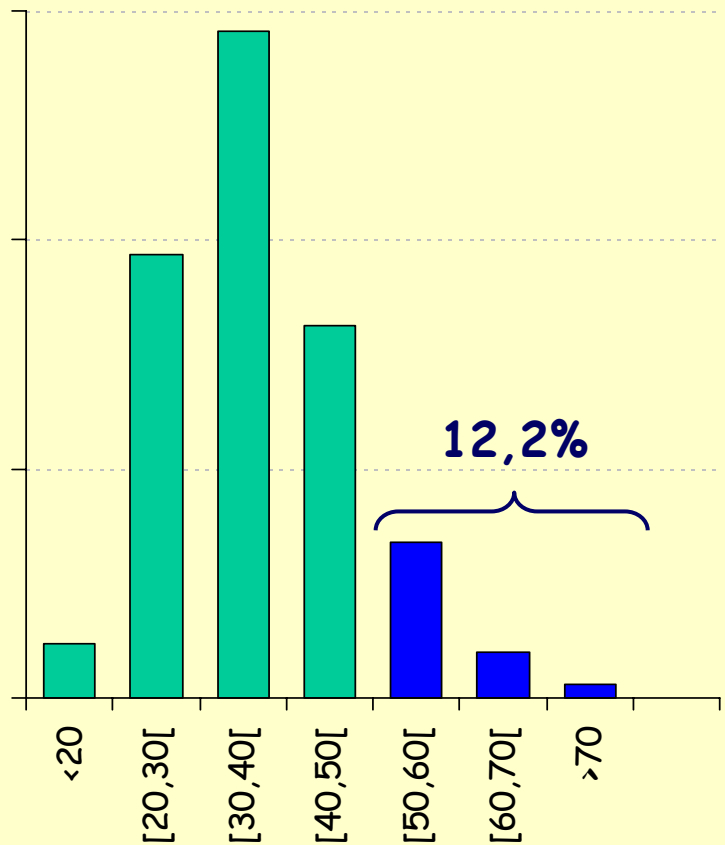
- **USA : Sujets > 50 ans**
  - **Prévalence ≈ 90 000 (CDC)**
  - **15% nouveaux sida**
  - Floride : 19%
  - > 65a : x10 en 10 ans
  - **Hawaï : 25%**

  ⇒ **Cohorte Hawaïenne**
- **FHDH : 19% > 50a (2003)**

✓ **Survie prolongée**

✓ **Diagnostic tardif**

Nouveaux diagnostics d'infection VIH en 2003 par âge au diagnostic
(données InVS au 31.12.2003)



Vieillir avec le VIH

Maladie VIH plus sévère

- **Immuno-sénescence**
  - involution thymique ?
  - ⬇ T CD4 naïf / T CD4 mémoire
  - ⬇ Réponse prolifération T CD4

⇒ **Risque de progression plus rapide**

⇒ **Risque cognitif ?**

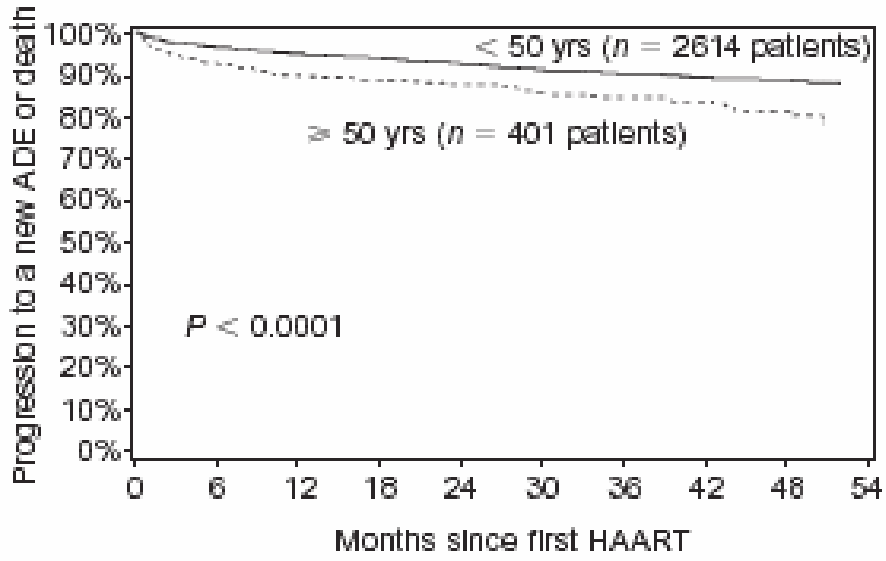


Fig. 2. Kaplan–Meier curves of progression to a new AIDS-defining event (ADE) or death after highly active antiretroviral therapy (HAART) initiation, according to the age group.

(Grabar et al 2004)

Facteurs prédictifs : évolution vers TNC

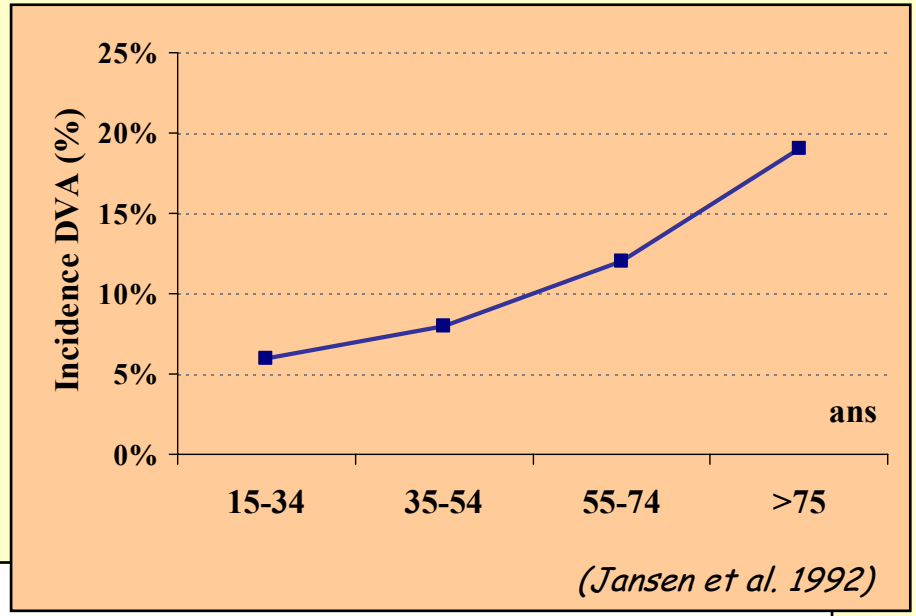
- **Âge élevé (> 50 ans)**
- Nadir CD4 bas, $CVIH_{plasma}$ élevée,
- Dénutrition (BMI bas)
- Injecteur de drogues, Alcool
- Co-infection HCV
- Prédisposition génétique (?)
- Troubles cognitifs modérés

Âge : Facteur de risque de TNC

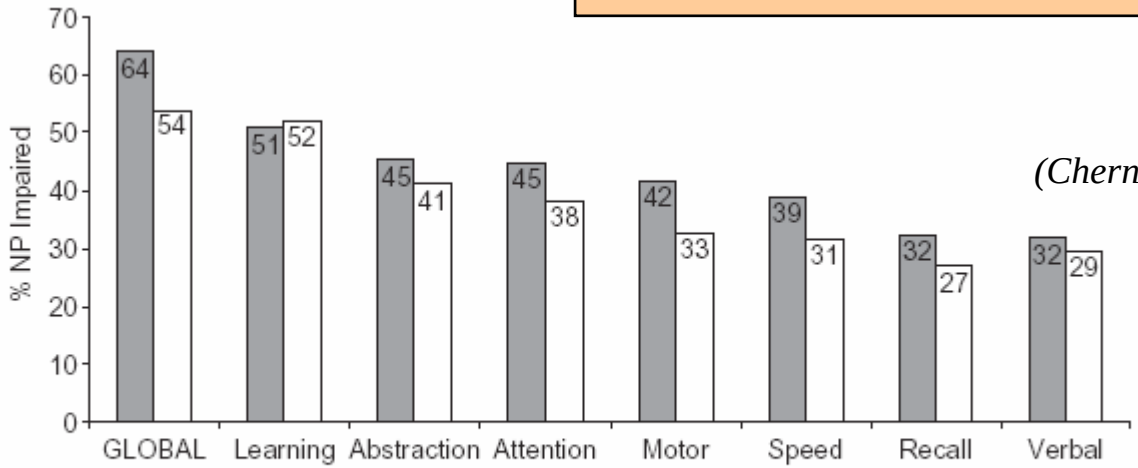
- **Risque de DVA**
  - Accroissement linéaire
  - + 19% tous les 5 ans

    (Chiesi et al. 1996)
- **Risque de TCM**
  - Probable

    (Wilkie et al. 2003, Selnes 2005)



(Jansen et al. 1992)



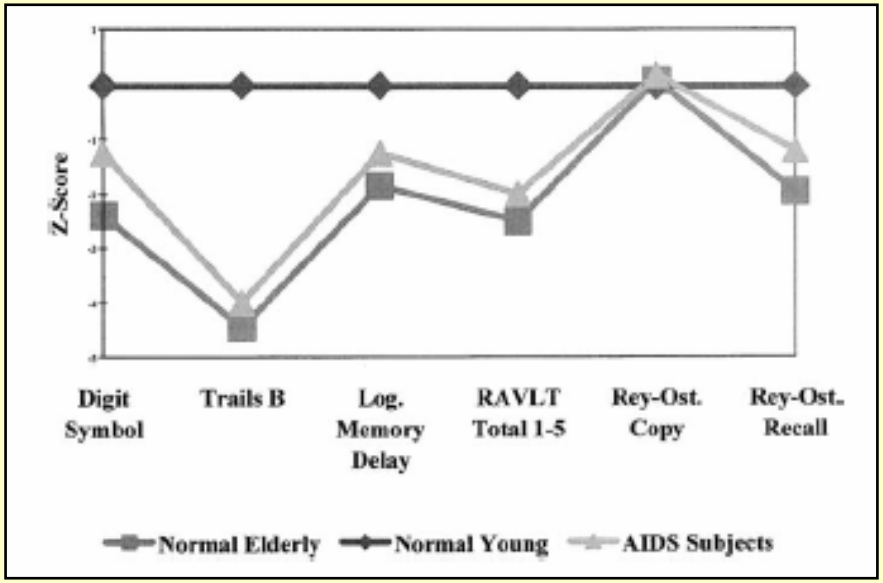
(Cherner et al. 2004)

Fig. 1. Rates of global and domain-specific neuropsychological impairment by group. NP, Neuropsychological ■ Older; □ younger.

Déclin cognitif

↓ Réserve cognitive

- Infection VIH
- Vieillissement normal



(Hinkins et al. Can J Aging, 1990)

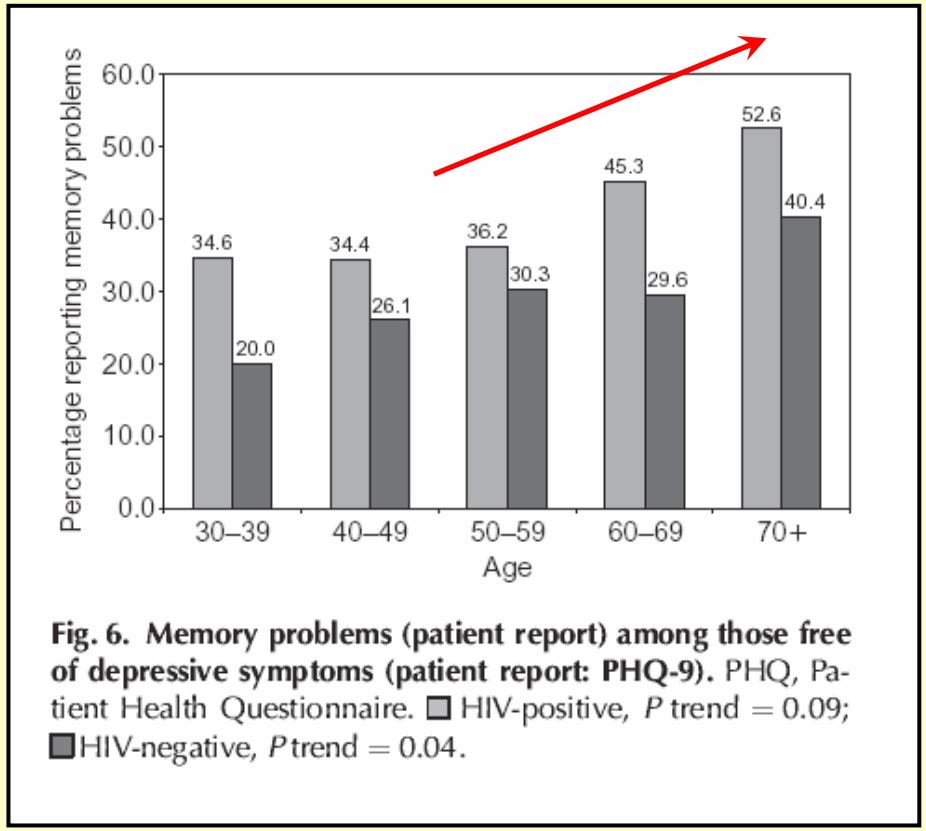


Fig. 6. Memory problems (patient report) among those free of depressive symptoms (patient report: PHQ-9). PHQ, Patient Health Questionnaire. HIV-positive, *P* trend = 0.09; HIV-negative, *P* trend = 0.04.

Veterans Aging Cohort 5-Site Study
(1803 patients dont 1047 HIV+)
(Justice et al. AIDS, 2004)

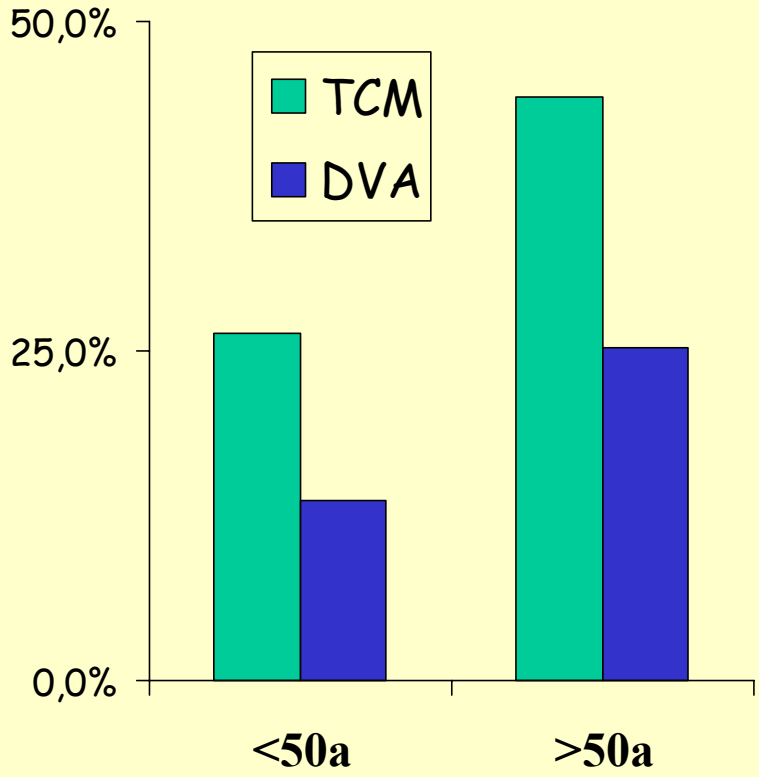
Déclin cognitif

↓ **Réserve cognitive**

- **Infection VIH**
- **Vieillissement normal**

Vieillissement pathologique

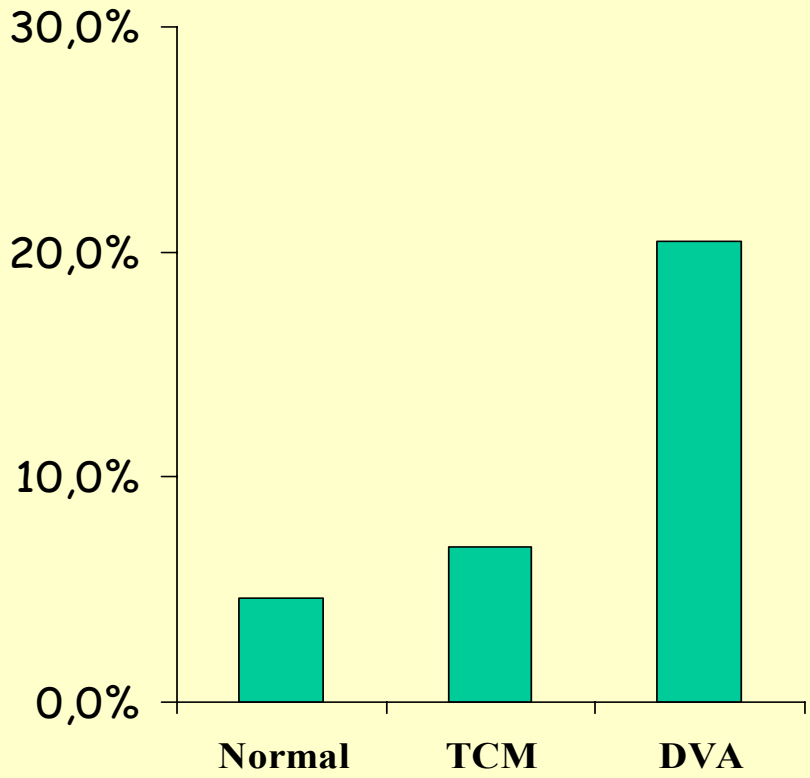
➔ **Comorbidités**



Hawaii Aging with HIV Cohort (n=198)
DVA : p = 0.04 ; TCM : p < 0.01
(Valcour et al 2004)

Comorbidités

- Diabète
- **Co-infection par VHC**
- Alcool, neurotoxiques, …
- **Maladie d'Alzheimer**
- Toxicité mitochondriale (?)
- **Risque vasculaire**



Cohorte Hawaïenne: **Diabète** (n=199)
Prévalence des troubles neurocognitifs
DVA vs TCM vs Normal : $p < 0.01$
(Valcour et al 2004)

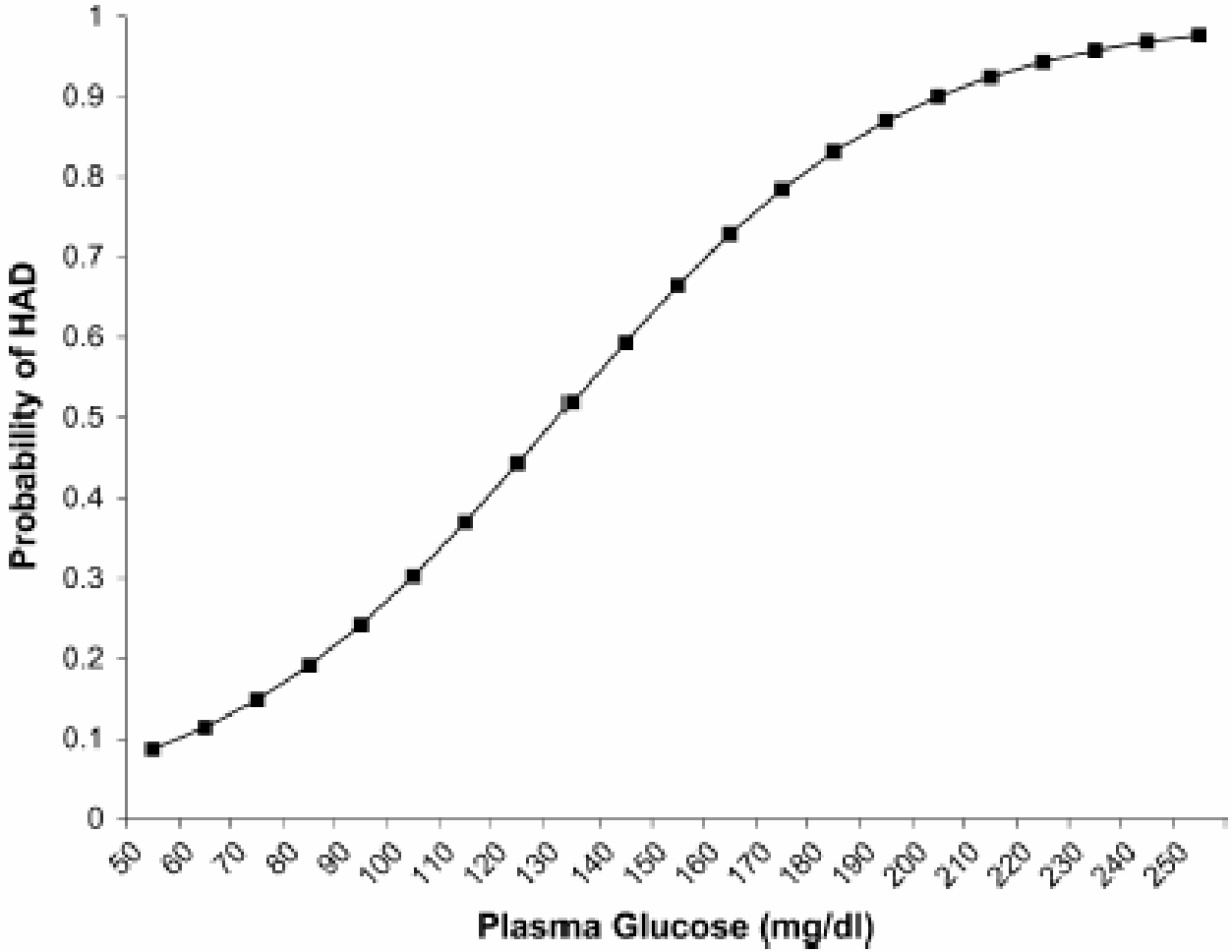
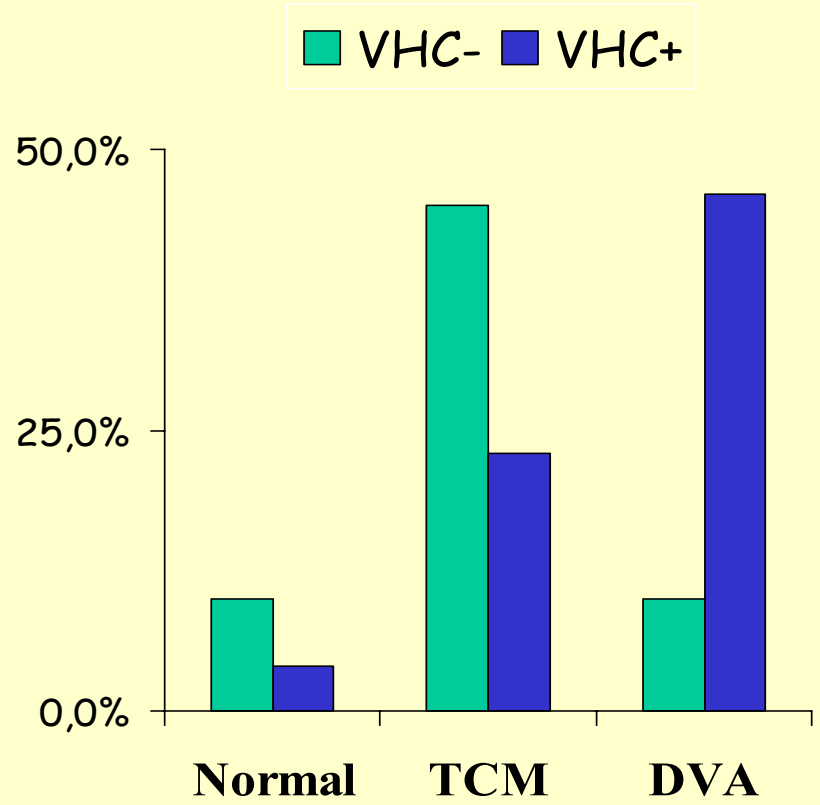


FIGURE 2. Probability curve for HAD by fasting glucose level. (MD/MD participants excluded.)

(Valcour et al 2004)

Comorbidités

- **Diabète**
- **Co-infection par VHC**
  - **Prévalence : 24%**
- Alcool, neurotoxiques, …
- **Maladie d'Alzheimer**
- Toxicité mitochondriale (?)
- **Risque vasculaire**



Manhattan HIV Brain Bank: Prévalence des troubles neurocognitifs (n=116)
DVA : p = 0.003 ; TCM : p = 0.02
(Ryan et al 2004)

VIH et Maladie d'Alzheimer

- **TNC à l'ére des cART**
  - Critères de définition (DVA vs DSTA)
  - Modifications du tableau clinique (?)
  - **Risque évolutif vers Alzheimer ?**
- **DSTA :** Age élevé, Hyperlipidémie, Inflammation cérébrale chronique
- **Activation du système microglial :**
  - responsable de la mort neuronale > VIH
  - **voie commune pour DVA, Alz, Park, SEP**

(Minagar 2002, Willliams 2002)

- **Synergie ?**

VIH et Maladie d'Alzheimer

- **Allèle E4 de l'apolipoprotéine E :**
  - Facteur de risque génétique identifié pour DSTA
  - APOE4 : Rôle dans la clairance plasmatique des lipides
  - APOE4 impliqué dans formation des plaques amyloïdes ?
  - **2x DVA : 30% vs 15% (n=44)** (Corder 1998)
  - **Risque de DVA : OR = 2.9 après 50a** (Valcour 2004)
- **Perte neuronale**
  - **Précoce dans l'hippocampe** (Cummings 1998, Lawrence 2002)
  - **Présence de plaques amyloïdes** **(Esiri 1998)**
    - **Marqueur de dégénérescence neuronale**
  - **Dépots cérébraux de protéine béta-amyloïde**

(Green 2005)

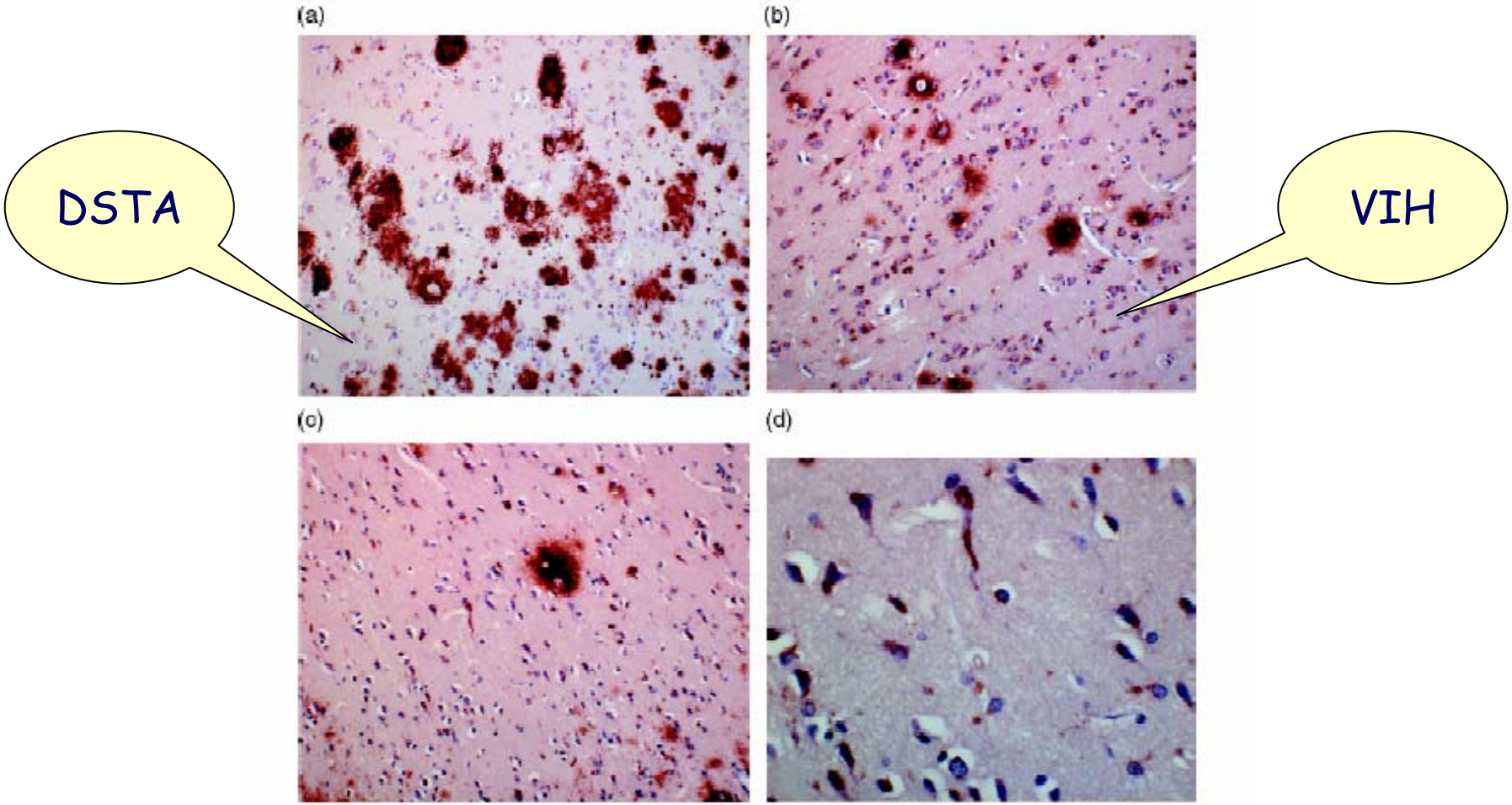


Fig. 1. Beta-amyloid deposition in the frontal cortex of AD (a) and AIDS brains (c-d) detected by immunocytochemistry with the 4G8 monoclonal antibody (red staining). Compared to the classic beta-amyloid deposition in the AD brain predominantly as extracellular plaques (a), in AIDS, beta amyloid can be frequently found in the neuronal soma (c, and d, higher magnification) in addition to numerous plaques (b and c). Light microscopy, a-c (original magnification 20 X), d (60X). Counterstaining with hematoxylin.

(Green et al 2005)

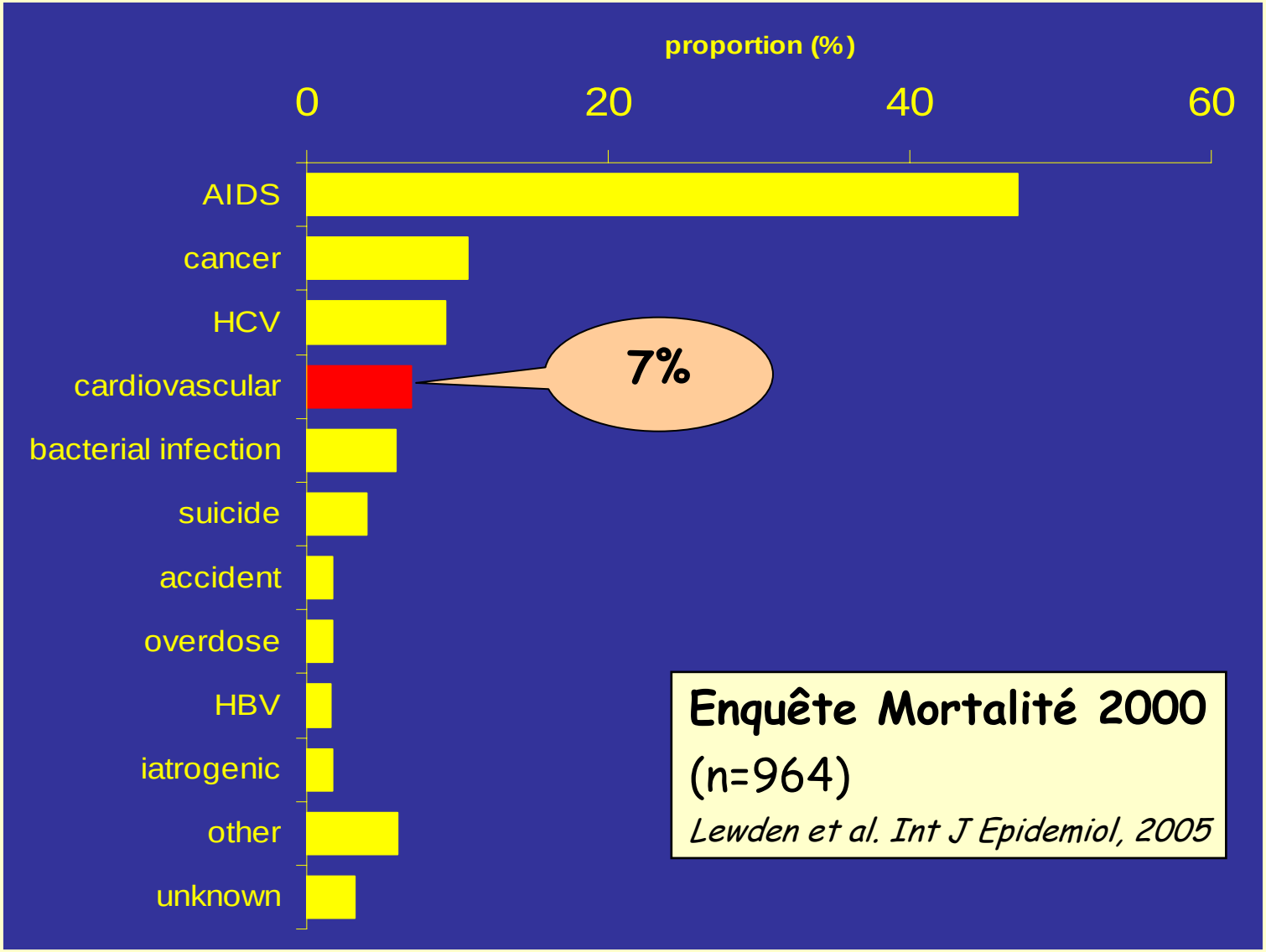
VIH et Maladie d'Alzheimer ?

Nécessité d'études prospectives

Risque cérébral associé à l'infection par le VIH

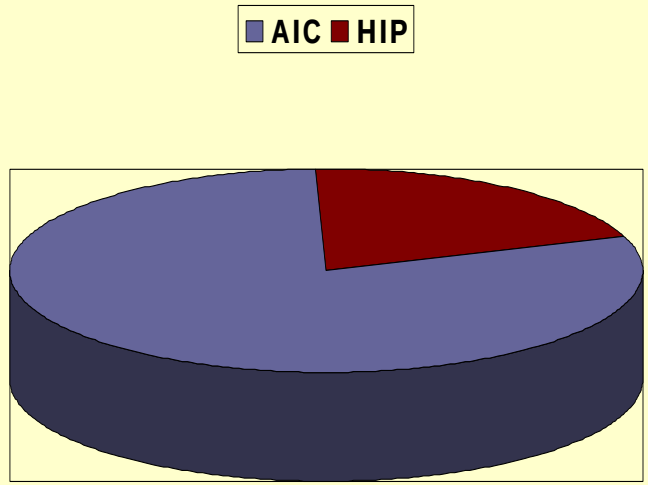
- Neurosida : Evolution à long terme
- Sujet vieillissant
  - VIH
  - Vieillissement « normal »
  - Comorbidités
- **Risque vasculaire**

Causes de décès en 2000



VIH et affections vasculaires

- **Pathologie cardio-vasculaire: Prévalence croissante**
  - Allongement de la survie liée au traitement
  - Vieillissement de la population VIH+
  - Risque vasculaire «spécifique» (VIH ↔ ARV)
- **VIH → affections vasculaires :**
  - Cardiopathies
  - Artériopathie des gros troncs
  - Troubles de l'hémostase
- **AIC** accident ischémique constitué
- **HIP** hémorragie intra-parenchymateuse



Lien entre VIH et AVC ?

- **Etudes autopsiques**
  - 6% à 34% d'AVC
  - Association fréquente avec d'autres affections cérébrales (infections opportunistes ++)
- **Etudes cliniques longtemps discordantes**
  - Nombreuses études : pas de lien évident
  - ***Engström et al. Am J Med, 1989***
    - 1600 pts SIDA : taux annuel d'AVC = 0,75%
    - population générale ≈ 0,045%
  - ***Evers et al. Cerebrovasc Dis, 2003***
    - 772 pts HIV+ : taux annuel d'AVC = 0,22%
    - **≈ 5 fois le taux de la population générale**

VIH/SIDA : quel risque d'AVC ?

Cole et al. Stroke, 2004

- **Etude prospective en population** :
  - Baltimore + Washington, 1988-1991
  - ≈ 4 millions de personnes dont 50% d'adultes jeunes (15-44 ans)
  - Définition SIDA : CDC 1987
  - AIC + HIP
- **Incidences AVC en cas de SIDA : 0,2% par an**
- **Augmentation du risque d'AVC en cas de SIDA :**
  - **AVC ischémique** → **13,7** (IC95%: 6,1 – 30,8)
  - **AVC hémorragique** → **25,5** (IC95%: 11,2 – 58,0)
  - Risque toujours élevé si autre cause potentielle d'AVC exclue

Mécanismes des AIC chez le VIH+ (1)

- **Toute cause d'AIC du sujet jeune**
  - dissection artérielle,…
- **Causes cardiaques fréquentes**
  - Dysfonction cardiaque du VIH+
  - Endocardites
    - infectieuses et non infectieuses
  - Cardiomyopathie dilatée
  - Thrombus mural
  - Dégénérescence myxoïde des valves

Mécanismes des AIC chez le VIH+ (2)

- **Etats prothrombotiques**
  - Déficience en protéine S
  - Anti-Phospholipides
  - Tardivement : hyperviscosité, anémie, CIVD

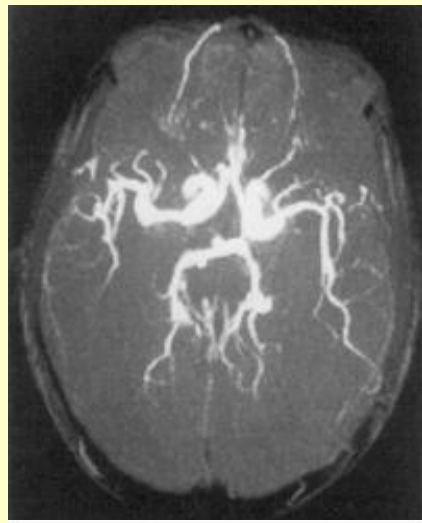
- **Toxiques**
  - Oestrogènes à fortes doses
  - Héroïne
  - Cocaïne, Crack

Mécanismes des AIC chez le VIH+ (3)

- **Vasculopathies**
  - **Infectieuses :**
    - BK
    - Syphilis
    - Toxoplasmose
    - Cryptococcose, autres mycoses
    - VZV, CMV, HSV
  - **Lymphomes**
  - **Liées aux traitements**
  - **Liées au VIH :** « HIV related CNS vasculopathy »

Vasculopathie cérébrale liée au VIH

- **Modifications des artères intracérébrales**
  - anévrysmes (enfant > adulte)
  - avec ou sans inflammation
  - petit calibre / gros calibre
- **Hypothèses physiopathologiques**
  - complexes immuns circulants
    (*Gherardi et al. Arthritis Rheum, 1993)*
  - dysfonction endothéliale médiée par :
  - le virus lui-même (*Bagarsa et al. AIDS, 1996)*
  - une dérégulation des cytokines
    (Zietz et al. Am J Pathol, 1996)
- **Intérêt du traitement antiviral ?**



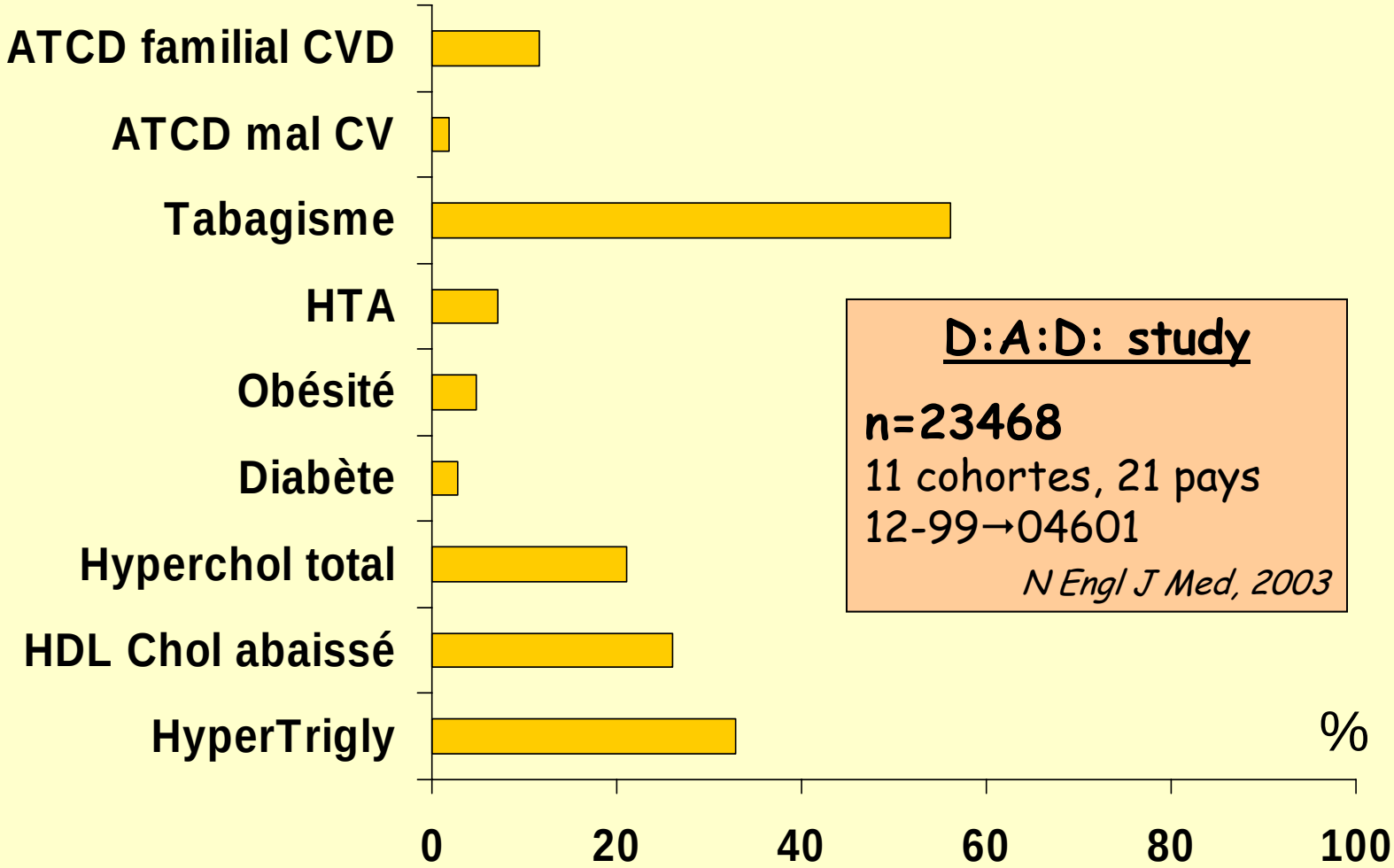
Mécanismes des HIP chez le VIH+

- **Toute cause d'HIP du sujet jeune**
  - (MAV, Cavernome, …)
- **Causes particulières :**
  - Abcès toxoplasmique – tuberculeux
  - Rupture d'anévrysme mycotique
  - Lymphome
  - Métastase de Kaposi
  - Thrombocytopénie, CIVD
  - Toxiques (crack)

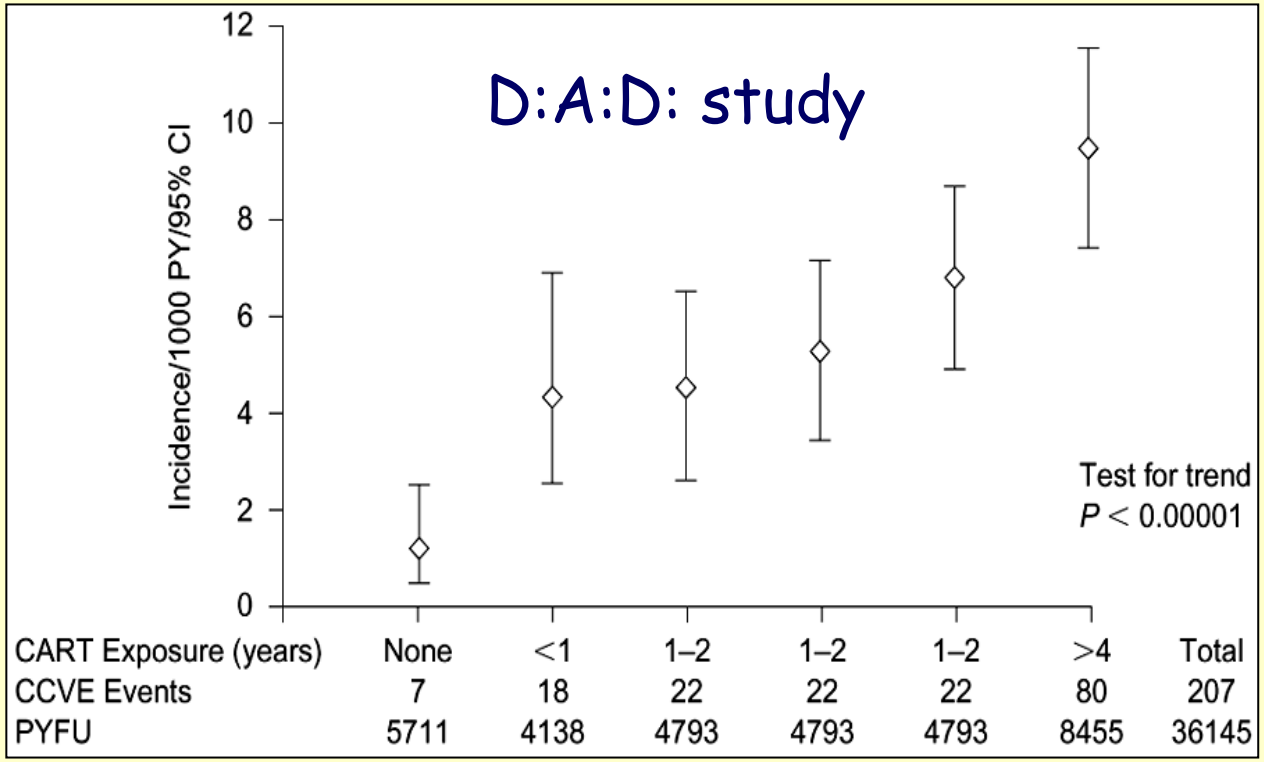
Facteurs de Risque Vasculaire (AFSSAPS 2005)

- **Âge :** - Homme de 50 ans ou plus
  - Femme de 60 ans ou ménopausée
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
  - IDM ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent de 1er degré de sexe masculin
  - IDM ou mort subite avant l'âge avant 65 ans chez la mère ou chez un parent de 1er degré de sexe féminin
- **Tabagisme actuel ou arrêté depuis < 3 ans**
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non**
- **Diabète de type 2 traité ou non**
- **HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1.0 mmol)**
  - quel que soit le sexe
  - Facteur protecteur : HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l

Prévalence des facteurs de risque vasculaire



Effets du traitement sur le risque d'AVC



Risque vasculaire augmenté chez les patients traités par cART, après ajustement sur les autres facteurs de risque

Infarctus du myocarde : + 26% par an (*N Engl J Med, 2003*)

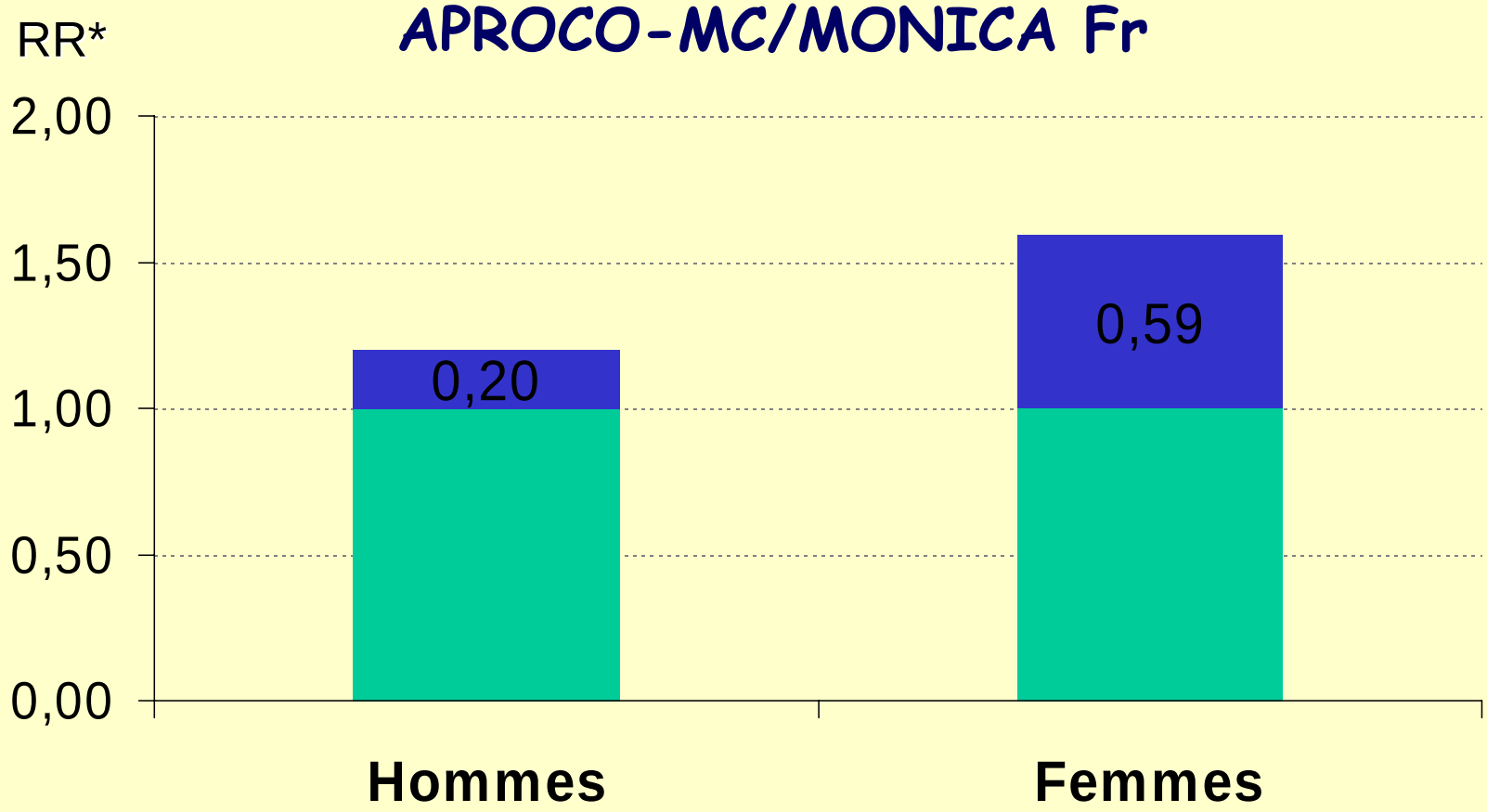
IDM+AVC : + 26% par an (*AIDS, 2004*)

Facteurs de risque CV spécifiques ?

Hommes 35-44 ans	APROCO-MC VIH+ (n=223)	MONICA-Fr VIH- (n=527)
• Tabac, %	56.6	32.7
• HTA, %	5.2	12.8
• Rapport Taille/Hanche	0.94 ± 0.06	0.92 ± 0.06
• Cholesterol Total	2.22 ± 0.54	2.24 ± 0.40
• HDL Cholesterol	0.44 ± 0.22	0.50 ± 0.11
• LDL Cholesterol	1.42 ± 0.50	1.50 ± 0.40
• Triglycerides	1.90 ± 1.36	1.27 ± 1.08
• Fasting blood glucose	0.93 ± 0.13	0.98 ± 0.15

Savès et al. CID, 2003

Excès de risque des patients HIV+ traités



** Excès de risque à 5 ans de maladie coronarienne (score PRIME)*

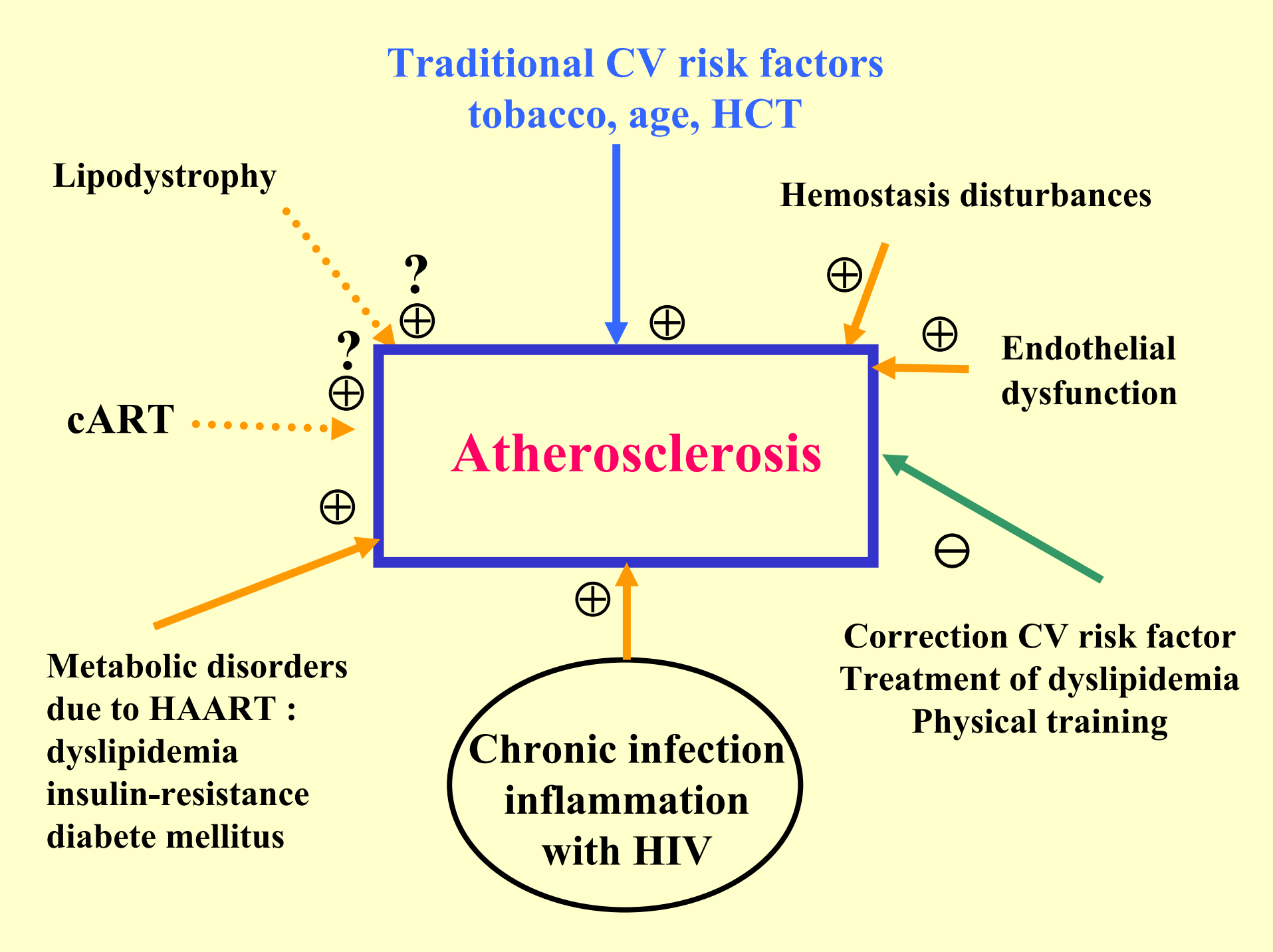
Savès et al. CID, 2003

Majoration de l'Athérosclérose Carotidienne

- **Modifications métaboliques athérogènes**
  - Hypercholestérolémie (baisse de HDL-Cholestérol)
  - Hypertriglycéridémie
  - Hyperinsulinémie avec insulinorésistance
- **Augmentation de l'épaisseur intima-media**
  - Echographie bidimensionnelle
  - Marqueur indirect précoce de pré-athérosclérose
  - Progression à 1 an : + 0,074 mm (VIH+) vs – 0,006 mm (VIH-)

    (Hsue et al. Circulation, 2004)
  - **Amélioration sous agents hypolipémiants et épargne d'IP**

    (Cohorte Aquitaine, Thiébaut et al. 2005)
- **Rôle des ARV**
  - Inhibiteurs de protéase : **possible** (Maggi et al. 2000, Mercié et al. 2002)
  - **Autres facteurs de risque +++**


Traditional CV risk factors
tobacco, age, HCT
Lipodystrophy
Hemostasis disturbances
?
?
Endothelial
dysfunction
cART
Atherosclerosis
Metabolic disorders
due to HAART :
dyslipidemia
insulin-resistance
diabete mellitus
Chronic infection
inflammation
with HIV
Correction CV risk factor
Treatment of dyslipidemia
Physical training

Conclusions

- Prévalence en augmentation ++
- Relation Âge - Troubles cognitifs
- Comorbidités
  - Hépatite C, Diabète
- Facteurs de risque vasculaire
  - ➡ **Interventions**
- Alzheimer : Risque évolutif ?