

\* Médecin généraliste  
5530 Yvoir

# Vivre et vieillir avec le HIV

par le Dr Jean-Claude Deville\*

**V**ieillir avec le HIV est désormais possible depuis l'avènement de traitements efficaces. Au départ, les décès liés au SIDA étaient très fréquents, maintenant les malades vont mieux et ils prennent de l'âge. Ainsi, aux USA, plus de 100 000 personnes séropositives ont plus de 50 ans; à Hawaï, plus de 25 % des séropositifs ont plus de 50 ans!

## PRÉTEST

	Vrai	Faux
1. En cas de séropositivité récente pour le HIV, un traitement sera entrepris d'emblée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le risque cardio-vasculaire des patients HIV positifs est identique à celui de la population générale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le cancer est la première cause de décès des patients HIV positifs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réponses au prochain numéro.

## ABSTRACT

The progress made in the treatment of the HIV patients offers a greater survival. New problems appear because of the disease, the treatments and ageing. A specific monitoring and precautions are proposed to the general practitioners.

**Keywords:** HIV, AIDS, general practice.

## RÉSUMÉ

Les progrès réalisés dans le traitement des sidéens offrent une plus grande survie. De nouveaux problèmes apparaissent en raison de la maladie, des traitements et du vieillissement. Une surveillance et des précautions spécifiques sont indiquées aux médecins généralistes.

**Mots clefs:** HIV, SIDA, médecine générale.

Le Pr Katlama, lors du congrès HIV de Toulon en début 2007, estimait que les années de suivi de ses patients séropositifs pouvaient la faire considérer comme leur médecin traitant. Elle avait dû d'abord s'occuper des problèmes hématologiques, virologiques et infectieux. Puis, sont venus se greffer des problèmes de résistance à l'insuline, d'hypertension artérielle, de troubles lipidiques, de maladies psychiatriques, gynécologiques, sexologiques et in fine oncologiques. Le tout s'agrémentent encore d'une foule de soucis sociaux. Cette médecine ne relève pourtant pas au premier abord des hémato-infectiologues de pointe... Ceci est le travail de terrain que les généralistes pratiquent journellement. Ce travail d'abord ciblé infectiologie, s'est étendu à un patient vu dans sa globalité. En Allemagne, 2/3 des patients HIV sont suivis intégralement par des généralistes intéressés. Dans notre pays, ce n'est pas le cas, mais la complémentarité du spécialiste et du médecin de terrain garantit cependant toujours les meilleurs soins aux patients.

## PARTICULARITÉS DU VIEILLISSEMENT DES PATIENTS HIV

### 1) UNE ALTÉRATION ACCÉLÉRÉE DU CERVEAU AVEC L'ÂGE

Les **troubles mnésiques et cognitifs** sont plus précoces chez ces patients. Il est vrai que la comorbidité de ces patients est importante. On peut citer: diabète, alcool, drogues, benzodiazépines, psychotropes, tabac, HTA et l'augmentation intrinsèque du risque cardio-vasculaire induit par le traitement antirétroviral.

La prévalence de l'**AVC** chez le sidéen est de 0,2% par an ce qui est 5 fois supérieur à la population générale!

Un **syndrome démentiel** est fréquemment associé au HIV. Une des causes est l'altération de l'apo-lipoprotéine E4 qui joue un rôle dans la clairance plasmatique des lipides et aussi sur la formation de la plaque amyloïde (comme dans la maladie d'Alzheimer). De plus, le VIH provoque une inflammation chronique du cerveau comme on peut aussi le constater dans la sclérose en plaque, par exemple.

### 2) UN RISQUE CARDIO-VASCULAIRE PLUS ÉLEVÉ

La **mortalité totale** de nos sidéens a drastiquement diminué avec les thérapies mais leur mortalité cardio-vasculaire a augmenté un peu (surtout chez les patients sous inhibiteurs des protéases).

La **morbidity vasculaire** est plus présente du fait des dyslipidémies, des troubles glucidiques et des dysmorphies. Il faut en plus tenir compte, avec l'âge, de l'apparition des insuffisances rénale et hépatique. Le tabac est un risque associé plus fréquent que dans la population générale. Tous ces éléments concordent pour accentuer le risque cardio-vasculaire globale des sidéens sous traitement.

### 3) UN RISQUE ACCRU DE CANCER

Bien que la trithérapie ait permis de faire diminuer la fréquence des sarcomes de Kaposi, des lymphomes primitifs cérébraux et des lymphomes non Hodgkiniens, **le cancer est devenu la deuxième cause de décès chez les patients HIV.**

En effet, les **lymphomes de Hodgkin** n'ont pas été diminués en fréquence et l'incidence du sarcome de Kaposi reste encore 1000 fois supérieure chez les sidéens que dans la population générale.

Les **cancers pulmonaires** sont plus précoces (45 ans pour un patient HIV+ par rapport à 62 ans pour les autres patients).

Les **cancers de l'anus et du col de l'utérus** sont plus fréquents car l'HPV est souvent associé au HIV.

Les **cancers du foie, des reins et les mélanomes** sont aussi diagnostiqués en plus grand nombre que dans la population générale.

## SURVEILLANCE À LONG TERME

L'objectif à long terme de la prise en charge des patients HIV positifs est de restaurer une immunité correcte au patient tout en contenant la réplication virale. Dès lors, il est important de vérifier l'immunité en dosant les lymphocytes T4 et la réplication du virus en dosant simultanément la charge virale (tableau 1).

En moyenne, cette surveillance biologique est réalisée tous les trimestres, sauf problème intercurrent. Une surveillance clinique globale et trimestrielle est aussi de mise. L'anamnèse et l'examen clinique recherchent les complications liées au virus ou aux traitements. Citons les principaux éléments :

- Le **contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire**. C'est un problème que le généraliste maîtrise bien. Rappelons la plus grande fréquence des dyslipidémies, de l'insulinorésistance et de l'HTA (en particulier si le patient reçoit une association PI-NRTI). Si on ajoute à cela une fréquente altération de la

répartition adipeuse, on comprend mieux la fréquence des syndromes métaboliques et du risque que cela représente. De plus, les inhibiteurs des protéases peuvent entraîner une dysfonction endothéliale, une inflammation chronique et des troubles de la fibrinolyse.

- La **surveillance trimestrielle des fonctions hépatiques et rénales** qui peuvent être atteintes par les médications et l'acidose lactique favorisée sous certains NRTI.

- Les **troubles cutanés ou gastro-intestinaux** sont extrêmement nombreux mais citons en quelques uns à rechercher :

Soit liés au virus : les Kaposi, les zonas fulminants, les infections à CMV, mycoses...

Soit liés aux traitements : anorexie, dépression, diarrhées, rash cutanés parfois graves, troubles rénaux, acidose lactique...

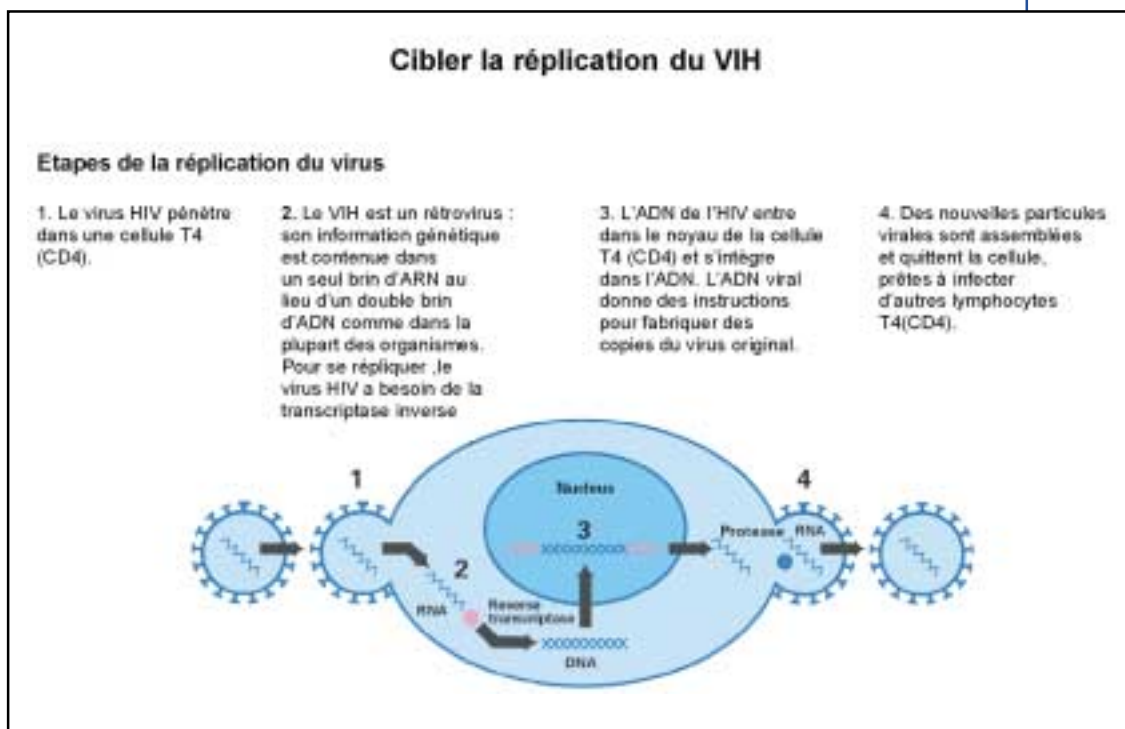
Les réactions allergiques, essentiellement sous la forme de rashes cutanés sont fréquentes, surtout avec abacavir et viramune. Si ces réactions surviennent en début de traitement, il est conseillé de stopper définitivement l'usage de la molécule incriminée. En effet, ces réactions peuvent être graves (Syndrome de Lyell).

- La restauration immunitaire liée au traitement peut favoriser la réapparition des symptômes de maladies qui étaient peu symptomatiques durant la période d'immunodéficience. La principale est la tuberculose.

- Les **lipodystrophies** qui consistent en redistribution des graisses, buffle neck, atrophie du visage... sont des effets secondaires fréquents des traitements utilisés. En cas d'apparition, certaines modifications de traitement peuvent être proposées ou des actions à visée esthétiques telles que des injections de collagène.

L'anamnèse et l'examen clinique recherchent les complications liées au virus ou aux traitements.

Tableau 1 (publié avec l'aimable autorisation des laboratoires Boehringer Ingelheim)



Le manque d'observance des médicaments est la principale cause des échappements thérapeutiques.

## PRISE EN CHARGE DU HIV : CONSEILS POUR LE GÉNÉRALISTE

Il est inutile d'aborder les détails des traitements car, pour le HIV, les guidelines sont en perpétuel changement et de nouvelles molécules sont régulièrement disponibles.

### INFECTION AIGÜE (PHASE DE CONTAMINATION ET DE VIRAGE)

Il est nécessaire de vérifier les autres pathologies associées dont la syphilis, les hépatites B et C. Noter les noms des différents partenaires au dossier médical est recommandé. De façon générale, aucun traitement n'est nécessaire d'emblée. Par contre, une surveillance rapprochée est indispensable.

Un traitement n'est envisagé que si l'atteinte est sévère, avec une composante neurologique ou une immunodéficience importante (charge virale qui flambe au dessus de 100 000 copies/ml ou des T4 qui s'effondrent à moins de 300).

Il peut être utile de disposer du génotypage viral et des résistances. Il existe donc un intérêt à congeler du sang du patient pour garder la souche initiale ou sauvage. Pour ce faire des tubes supplémentaires sont nécessaires (2 tubes EDTA et 2 tubes secs)

### INFECTION CHRONIQUE

#### 1) Chez un patient naïf de tout traitement

- Si le patient est **symptomatique**, le traitement est débuté immédiatement.
- Si le patient est **asymptomatique mais avec des T4 < 200**, le traitement est également débuté sans délai.
- Si le patient est **asymptomatique, avec des T4 entre 201-350**: le traitement ne sera envisagé que dans trois situations. Primo, si une chute importante des T4 est constatée et ce, indépendamment de la charge virale. Secundo, si la charge virale excède 100 000 copies/ml. Tertio, en cas de co-infection avec le virus de l'hépatite C.
- Si le patient est **asymptomatique avec des T4 > 350 mais < 500**: la thérapie n'est envisagée que dans deux situations. Primo, si la charge virale dépasse 100 000 copies/ml. Secundo, si un déclin rapide des T4 est objectivé (plus de 100 par an!).
- Si le patient est **asymptomatique avec des T4 > 500**: pas de thérapie envisagée et suivi trimestriel.

Actuellement, le nombre des médicaments efficaces et bien tolérées a nettement augmenté. L'expérience a bien mis en évidence qu'il ne faut pas laisser descendre l'immunité trop bas sous peine de ne plus pouvoir augmenter les T4 à une valeur suffisante par la suite.

Les traitements sont donc plus précoces que par le passé!

Les **cibles du traitement** sont, pour un patient naïf, une charge virale inférieure à 50 copies/ml au bout de 6 mois avec une augmentation des lymphocytes T4.

Classiquement, le choix se porte sur une trithérapie associant 2 analogues nucléosidiques (NRTI) et un analogue non nucléosidique (NNRTI) ou un inhibiteur des protéases (PI).

<p>2 NRTI + 1 NNRTI OU 2 NRTI + 1 PI</p>
--

Des associations fixes existent au niveau mondial.

Il est intéressant au stade du traitement de réaliser un génotypage viral afin de vérifier la sensibilité du virus aux différentes drogues disponibles. Un cocktail efficace doit toujours avoir au moins deux drogues actives sur le virus.

Vous pouvez consulter le site [www.eacs.eu/guide/index](http://www.eacs.eu/guide/index)

Rappelons que le manque d'observance des médicaments est la principale cause des échappements thérapeutiques. Le patient doit être informé et convaincu de l'importance de sa participation.

#### 2) Chez une femme enceinte

Les critères de début du traitement HAART (High Active Anti Rétroviral Therapy) sont équivalents à ceux d'une femme non enceinte. Le but est, cette fois, d'atteindre une charge virale indétectable au moment de l'accouchement. Comme toujours, certaines médicaments sont incompatibles avec la grossesse (exit le Stocrin® par exemple).

#### 3) En cas d'échappement thérapeutique

Cet échappement peut-être clinique, immunologique (chute des T4) ou virologique (rebond de la charge virale).

**Le traitement est alors toujours confié à l'infectiologue spécialisé.** Le médecin généraliste doit veiller à la compliance de son patient, à la tolérance au traitement, aux interactions médicamenteuses ou avec la prise de nourriture, aux problèmes psychologiques et aux maladies associées.

## LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses sont extrêmement fréquentes chez les sidéens sous traitement. La raison principale est l'inhibition des Cyt P450 provoquée par les médicaments anti-rétroviraux. Avant de prescrire la moindre molécule, il est utile de vérifier le risque d'interaction et les conseils de prudence sur l'un des sites suivants :

- [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- [www.tthivclinic.com/interact\\_tables.html](http://www.tthivclinic.com/interact_tables.html)
- <http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?page=ar-00-02>



## LES NOUVELLES MOLÉCULES

Les **nouveaux NNRTI** sont en cours d'essais phase 2, mieux toléré et aussi efficace (tmc 278 et tmc -125 etravirine)

Les **nouveaux PI**: Darunavir en tête (Prestiva® de Tibotec) le plus prometteur, en première ligne et déjà accepté par la FDA et sur notre marché

Les **inhibiteur du co récepteur ccr5** (vicriviroc et maraviroc): agissent par compétition à un co-récepteur d'attache du virus et inhibent l'entrée du virus

Les **inhibiteurs de l'intégrase** (raltegravir, elvitegravir): agissent sur l'intégration du génome viral à l'ADN du patient

L'**inhibiteur de la fusion** de la paroi virale et de l'hôte (Fuseon®) est déjà là depuis longtemps mais n'est utilisé qu'en «salvage therapy» (cf. tableau 2).

## CONCLUSION

Chaque médecin généraliste sera confronté dans sa pratique ou au cours de ses gardes à des patients HIV positifs. Les traitements actuels sont efficaces mais sources de nombreux effets secondaires et de multiples interactions médicamenteuses. De plus, le nombre de molécules est sans cesse croissant et les traitements en perpétuelle évolution.

Il n'est donc ni possible, ni utile à la grande majorité des praticiens de se tenir au courant des actualités thérapeutiques en matière de prise en charge du HIV. Par contre, il est utile que chaque généraliste soit au courant des risques potentiels de ces substances, du risque d'interactions et des sites où se renseigner rapidement en cas de besoin et avant toute prescription:

- [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- <http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?page=ar-00-02>
- [www.tthivclinic.com/interact\\_tables.html](http://www.tthivclinic.com/interact_tables.html) ■

## RÉFÉRENCES

1. 4<sup>th</sup> IAS Congress on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007 Sydney – Australia from 22 July to 25 July 2007.
2. Car A, Reiss P. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Oral communication.*
3. Hammarskjöld M-L, Mak J. Molecular mechanisms controlling HIV replication. *Oral communication.*
4. Street A, Volberding P. New data and International Antiretroviral Treatment Guidelines: Interactive state of the art session. *Oral communication.*
5. Chamberlain E. A vision of the future: experts from the IAS 2007 Conference share their views on where we will be in ten years regarding HIV/AIDS. *Interactive session.*
6. Landay A, Quinn TC. Beyond HIV serology: the global health impact of improved diagnostic technologies for the developing world. *Oral communication.*
7. Bowden F, Montaner J, Whitescarver J, Gazzard B. The HIV life cycle: understanding HIV pathogenesis, accelerating ARV rollout and exploring the clinical implications of ageing. *Oral communication.*
8. Nadler J, Wainberg M. HIV drug resistance in the light of new treatment paradigms. *Oral communication.*

## EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Le patient sous trithérapie présente un risque cardio-vasculaire élevé, un risque accru de cancer et un vieillissement cérébro-cognitif accéléré.
2. La surveillance clinique et biologique habituelle est trimestrielle. Elle comporte un dosage des lymphocytes T4, de la charge virale, un contrôle des fonctions hépatique et rénale ainsi qu'un dosage de la glycémie et des lipides.
3. Les effets secondaires des traitements du HIV sont multiples et fréquents. Les interactions médicamenteuses, liées aux cytochromes, sont très nombreuses. La plus grande prudence et le contrôle des risques via un site internet d'aide ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)) sont indispensables avant toute introduction d'une nouvelle molécule.
4. Le suivi conjoint avec un infectiologue référent est évidemment indispensable et cette complémentarité spécialiste – généraliste garantit les meilleurs soins aux patients.

La Rédaction