

VIH et gériatrie

GERICCO

Alain Makinson, MCUPH Maladies Infectieuses Montpellier

Jeudi 28 mars 2019

**Le point de vue d'un clinicien VIH-ologue
ou « la gériatrie pour les nuls »**



Les constats

Comorbidités et vieillissement des PVVIH

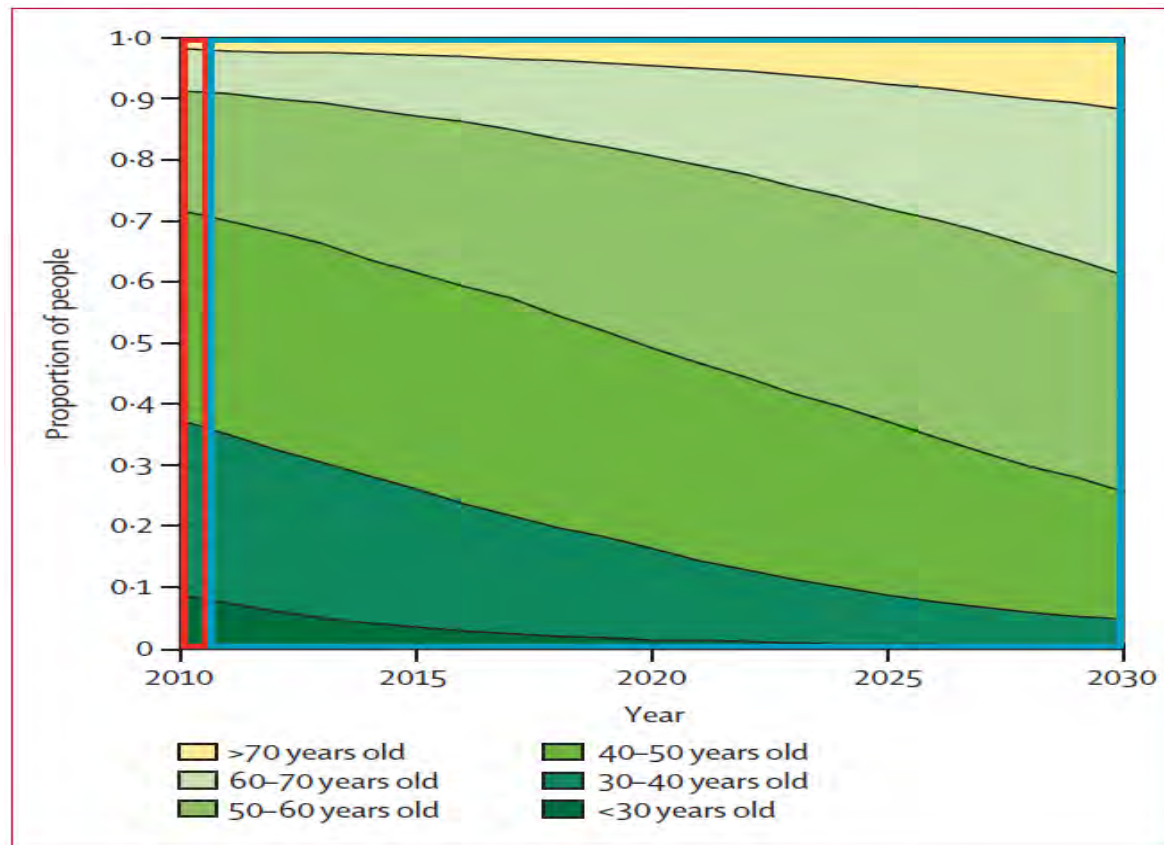


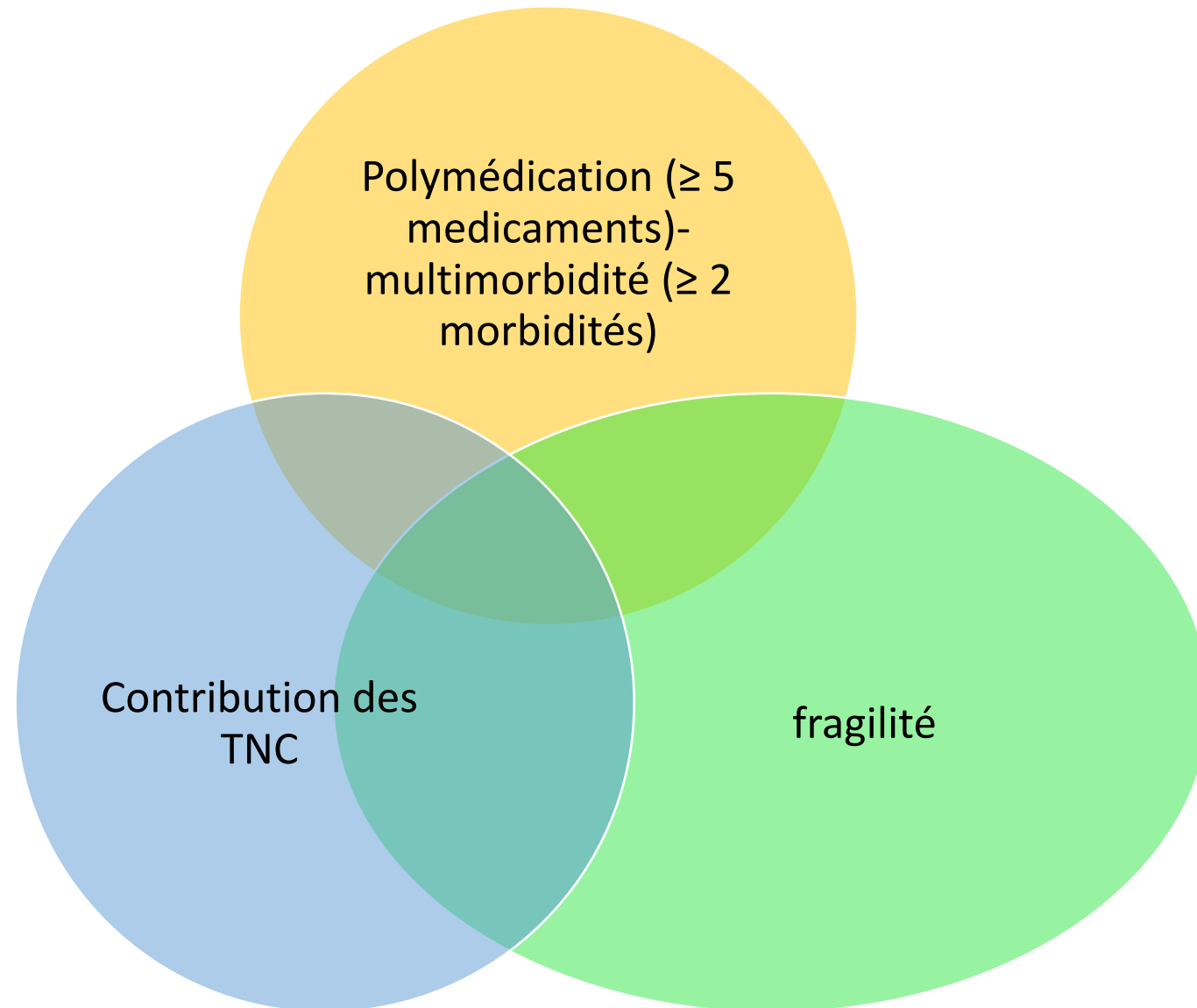
Figure 2: Projected age distribution of HIV-infected patients

The red box shows the age distribution of patients on antiretroviral therapy in clinical care in the Netherlands in 2010, which matches the data exactly, and the blue box shows model output from 2011–30.

En 2030 :

- age median 56,6 ans

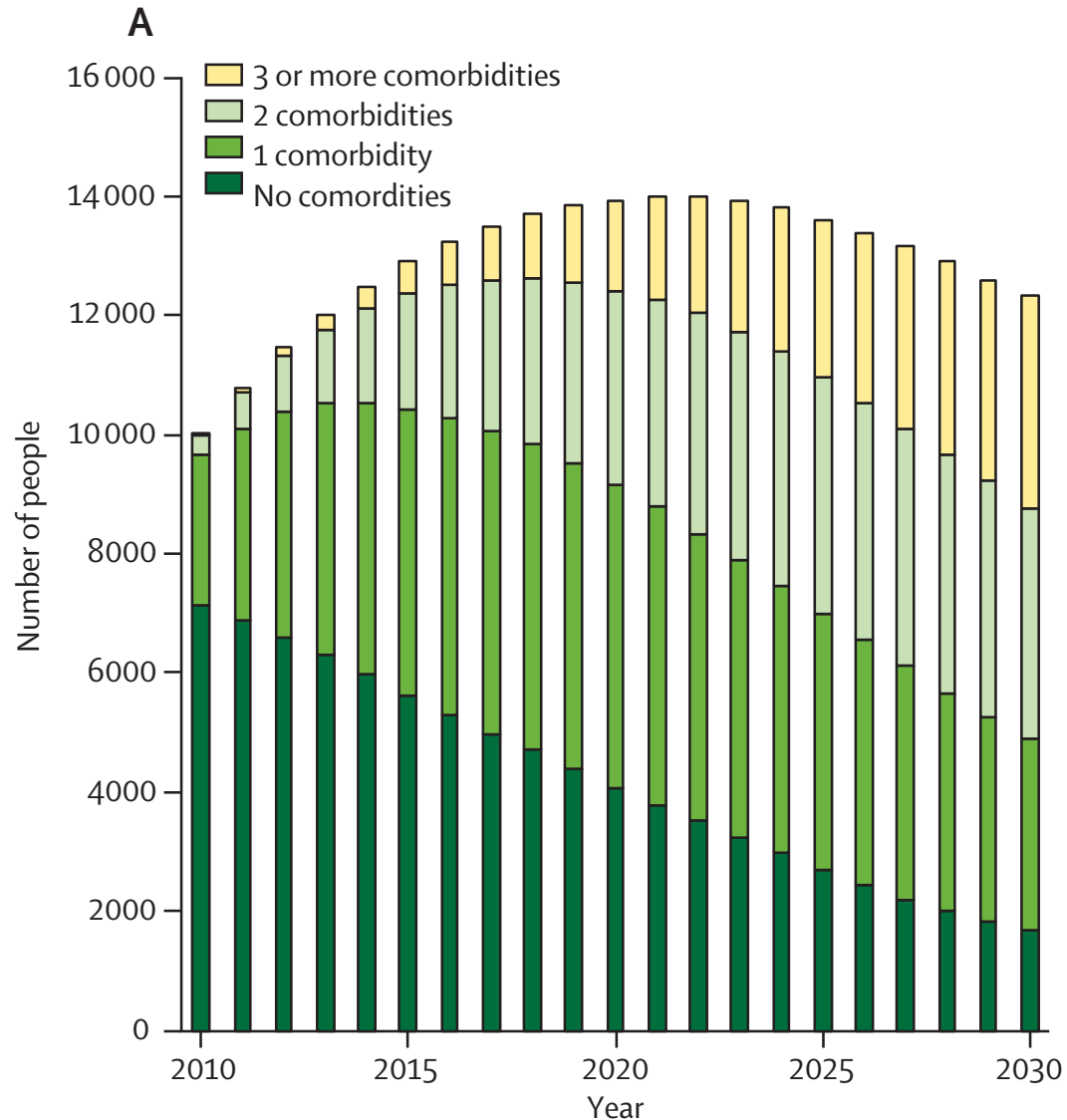
Des syndromes gériatriques qui se superposent, mais non synonymes



Pourquoi s'intéresser à la multimorbidité et polymédication en générale ?

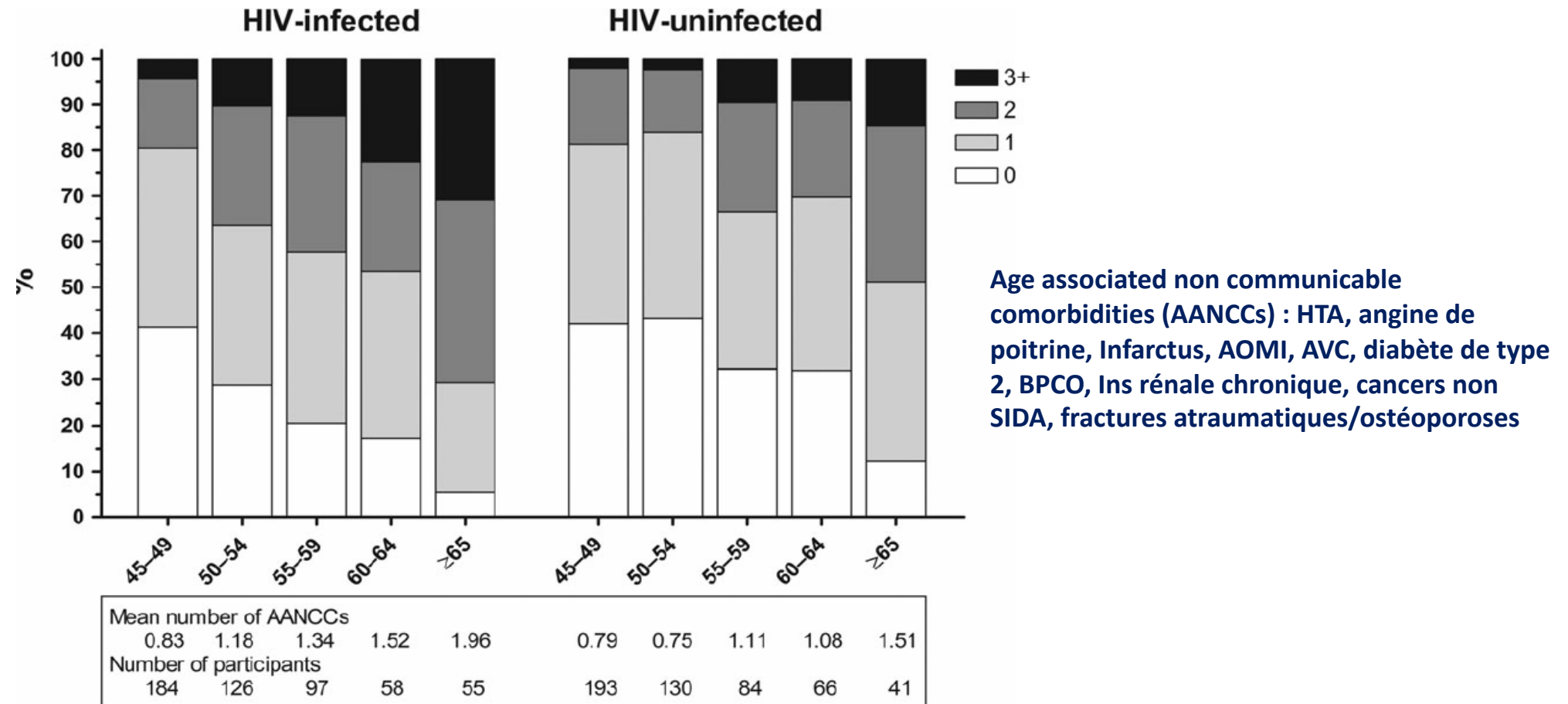
- Emergence des maladies chroniques avec le vieillissement^{1,2}
 - Système de soin traditionnel est orienté vers la monomorbidité
 - Concevoir autrement le soin (défi)^{3,4}
- En population Générale, association entre multimorbidité et
 - mortalité importante⁵,
 - baisse des capacités fonctionnelles (et de l'autonomie)^{6,7},
 - utilisation accrue du système de soin^{1,4}
 - Polypharmacie

Comorbidités et vieillissement des PVVIH



Cohorte Athena : prediction de comorbidités 2030

Comorbidités plus fréquentes et nombreuses chez les PVVIH



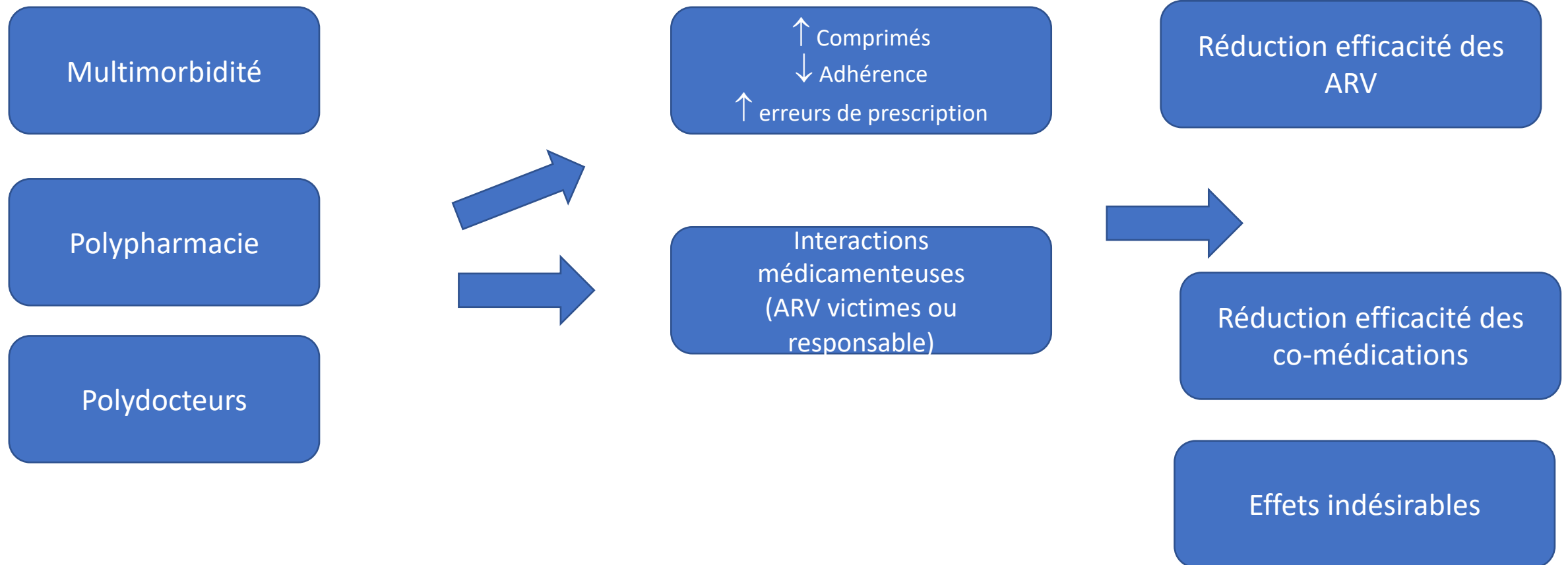
Importance de la prise en compte du niveau socio-économique pas toujours pris en compte

Corrélation importante entre niveau socio-économique et nombre de comorbidités (Barnett et al. lancet 2018)

Polypharmacie chez les PVVIH vieillissantes

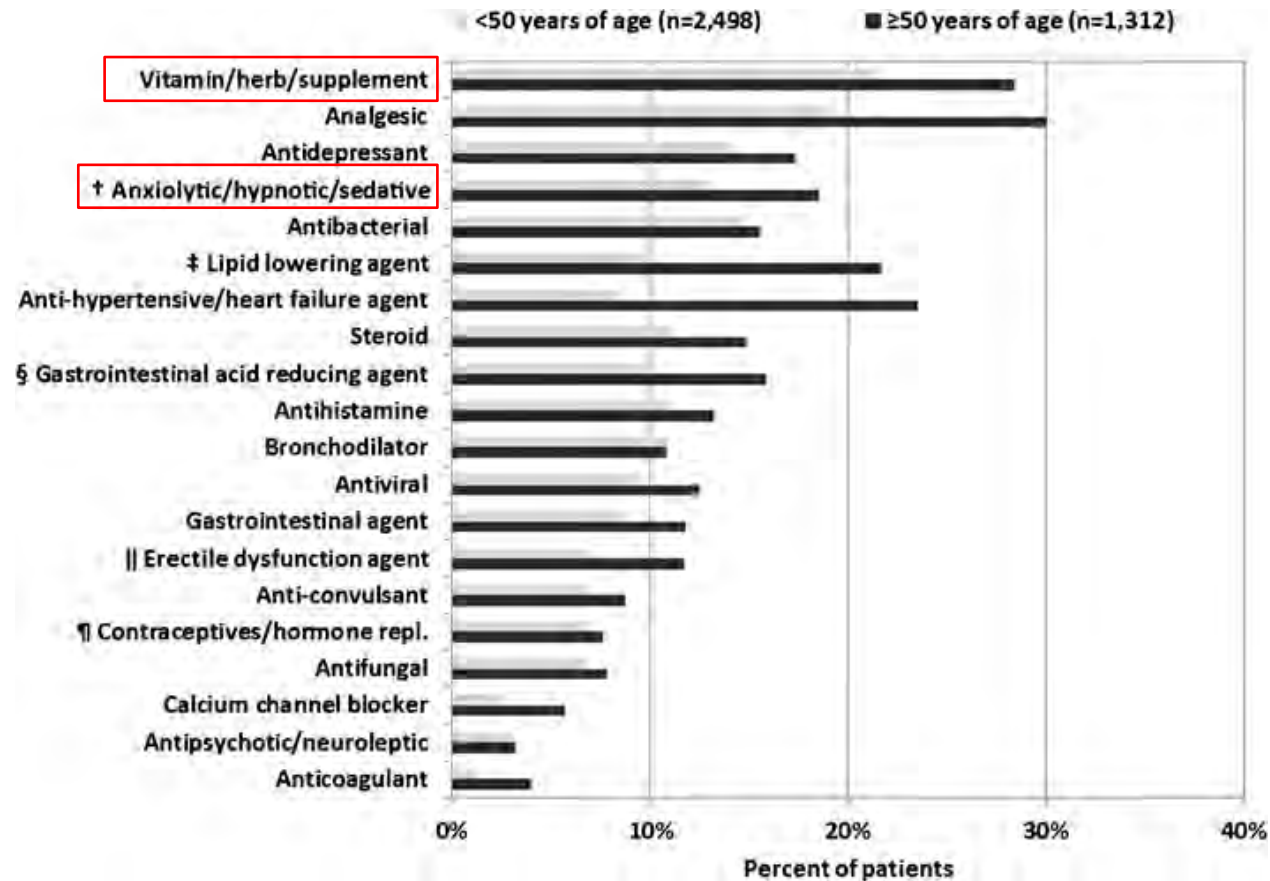
Etude	Age, année	Polypharmacie (plus de 5 médicaments, non ARV)
Courlet P, <i>et al.</i> (CROI 2019; Abs Poster 466)	>65 ans	46%
Guaraldi G (BMC Geriatr 2018)	>65 ans	37%
Justice A (AIDS 2018)	>65 ans	43%
Nunez-Nunez (Farm Hosp 2018)	> 50 ans	48%
Ssonko M (BMC Geriatr 2018)	> 50 ans	15%
Krentz HB (AIDS Patient Care STDS 2016)	> 50 ans	43%
O'Halloran M (Antivir Ther 2019)	> 50 ans	30%
Ware D (Plos One 2018)	> 50 ans	38,4-46,8%
Lopez-Centeno (HIV Drug Therapy, Glasgow)	> 50 ans	47%

Les problèmes liés à la polymédication



Les médicaments avec un index thérapeutique étroit sont les plus risqués en terme d'interaction

Polypharmacie : En considérant toutes les co-administrations, y compris les non prescrites



3,810 patients (34 % ≥ 50 ans)

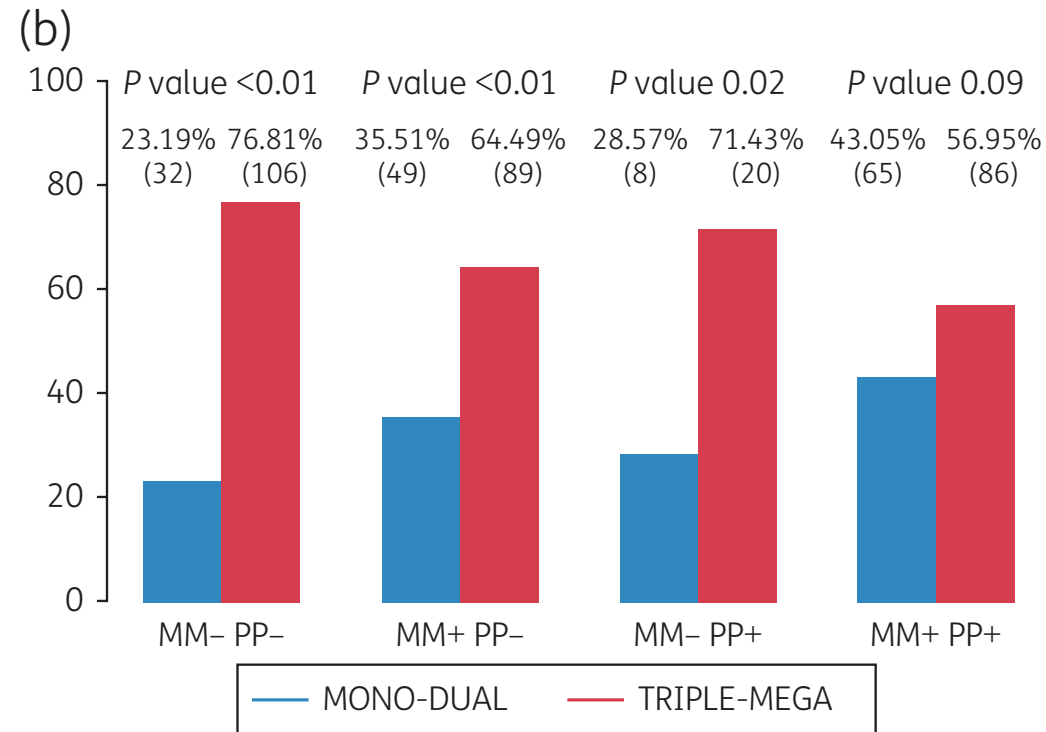
Un exemple concret

- Madame B. 63 ans, infection VIH-2
 - Maladie maniaco-dépressive, emphysème et BPCO post-tabagique/asthme vieilli, alcool sevré, thromboses veineuses à répétition et une embolie pulmonaire, sd d'apnée du sommeil (appareillé) et obésité morbide (109 kg, IMC à 40)
 - Traitement VIH : TAF/FTC/COBI/ELVITEGRAVIR
 - Autres thérapeutiques : doluxetine, valpromide ;; warfarine
- Hospitalisée en réanimation puis pneumologie pour décompensation BPCO avec insuffisance respiratoire. Remplacement de la warfarine par rivaroxaban pour ACFA
- Revue en consultation PVVIH 2 mois plus tard
- TAF/FTC/Cob/ELVITEGRAVIR + rivaroxaban co-administration contre-indiquée

Polypharmacie et risques chez les PVVIH vieillissantes¹

- Etude unicentrique Healthy aging cohort at the same study site (San Fransisco)
 - Age médian 63 ans (60-82 ans), recrutés 2008-2011 (n=89 sujets)
 - 94% des hommes dont 82% de HSH
 - Polypharmacie
 - ≥ 5 médicaments (96%), sans ARV (74%)
 - Médiane de 13 médicaments IQR (9-17)
 - 283 interactions (54% ARV/non ARV)
 - 267 de « précaution d'emploi »,
 - 16 « contre-indications »
 - Nombreuses interactions médiées par NNRTI et IP boostés^{2,3}
- Etude COREVIH Pays de la Loire³, 280 sujets > 65 ans avec ARV et co-médications
 - 25% d'interactions significatives
 - 10 contre-indications chez 7 sujets

Traitement antiretroviral à la carte : exemple de la cohorte italienne GEPPPO



GEPPPO : cohort italienne gériatrique > 65 ans

Association significative entre PP+MM+, PP-MM+ et mono-bithérapie ARV

Association significative entre PP+MM+ et ARV sans TDF

Le (les) syndrome(s) de fragilité

Définition du Syndrome de Fragilité

(retenue par la Haute Autorité de Santé – HAS – France)

« La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une **diminution des capacités physiologiques de réserve** qui altère les mécanismes **d'adaptation au stress**.

Son expression clinique est **modulée par les co-morbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux**.

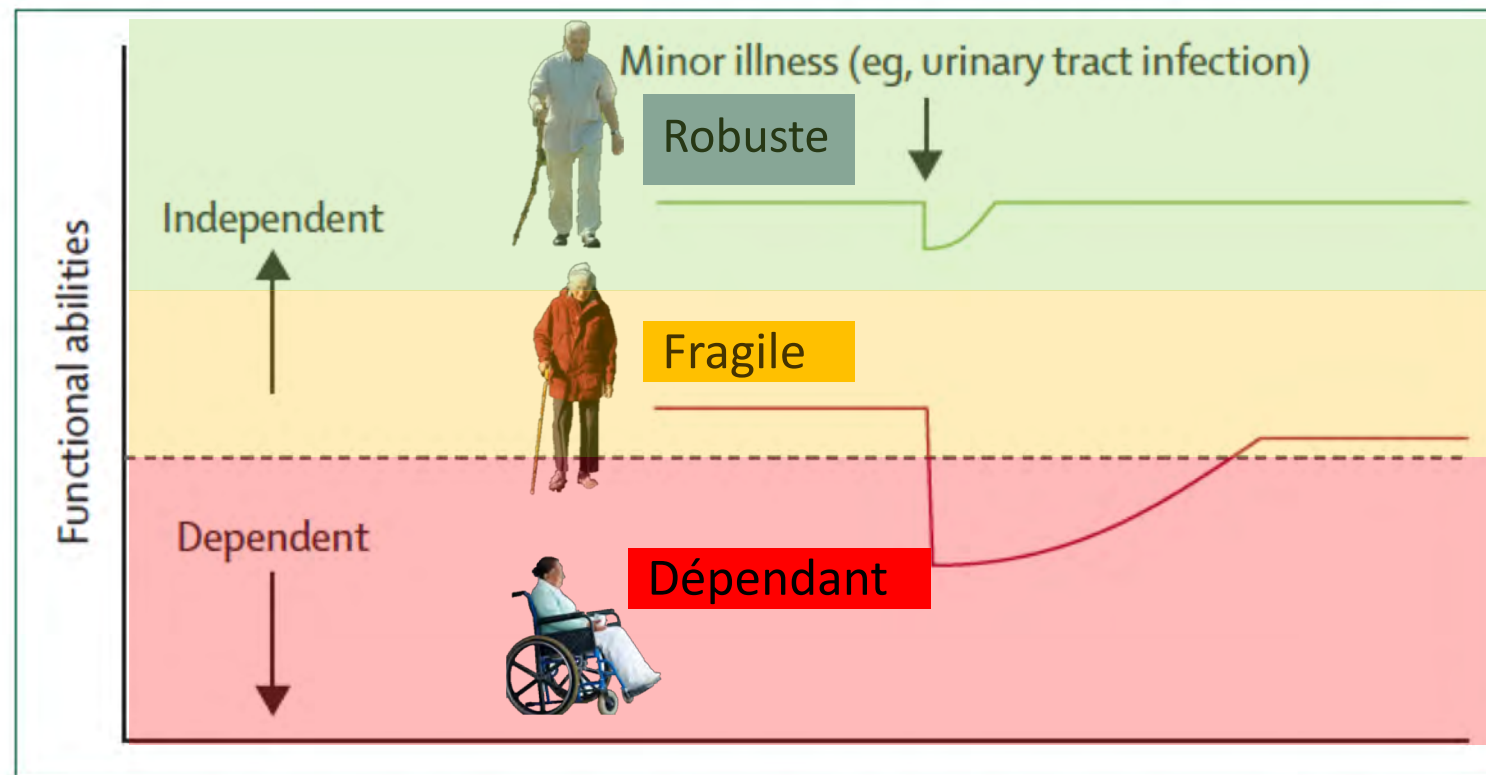
Le syndrome de fragilité est un **marqueur de risque** de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. »

« **L'âge** est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. »

« La **prise en charge des déterminants de la fragilité** peut **réduire ou retarder ses conséquences**. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus **potentiellement réversible**. »

Rolland Y Geriatr Psychol NeuroPsy Vieil. Fevr 2012





Fragiles + robustes : autonomes

(Partiellement)
réversible

irréversible

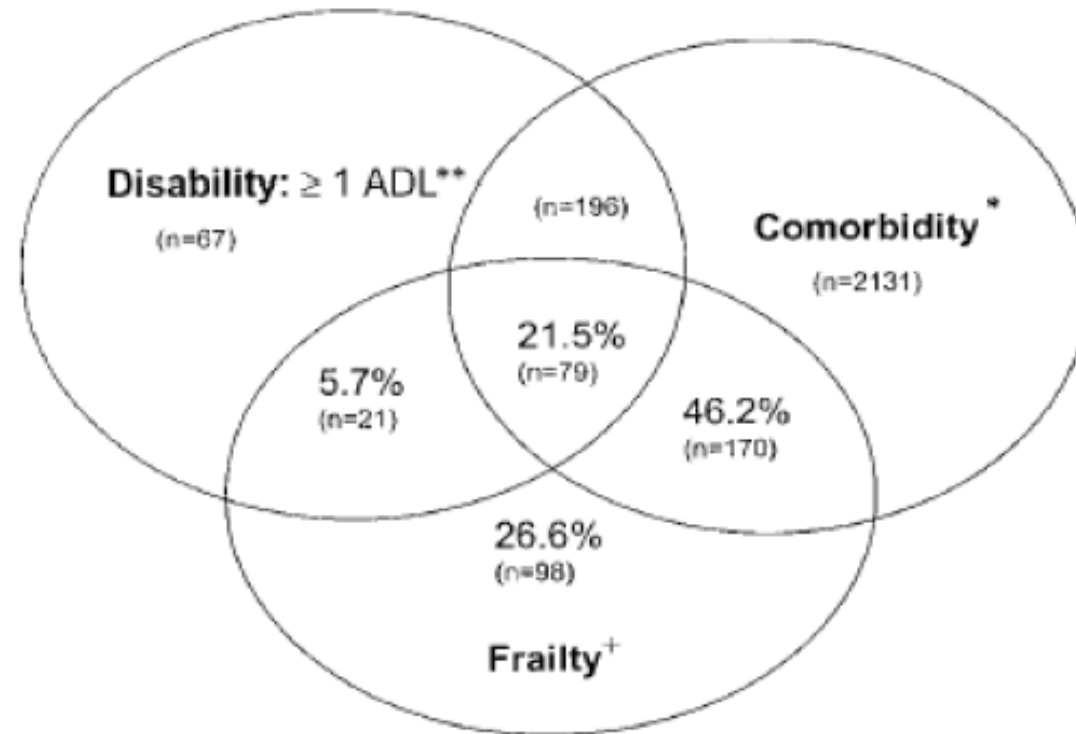
Figure 1: Vulnerability of frail elderly people to a sudden change in health status after a minor illness

The green line represents a fit elderly individual who, after a minor stressor event such as an infection, has a small deterioration in function and then returns to homeostasis. The red line represents a frail elderly individual who, after a similar stressor event, undergoes a larger deterioration, which may manifest as functional dependency, and who does not return to baseline homeostasis. The horizontal dashed line represents the cutoff between dependent and independent.

Une population très hétérogène



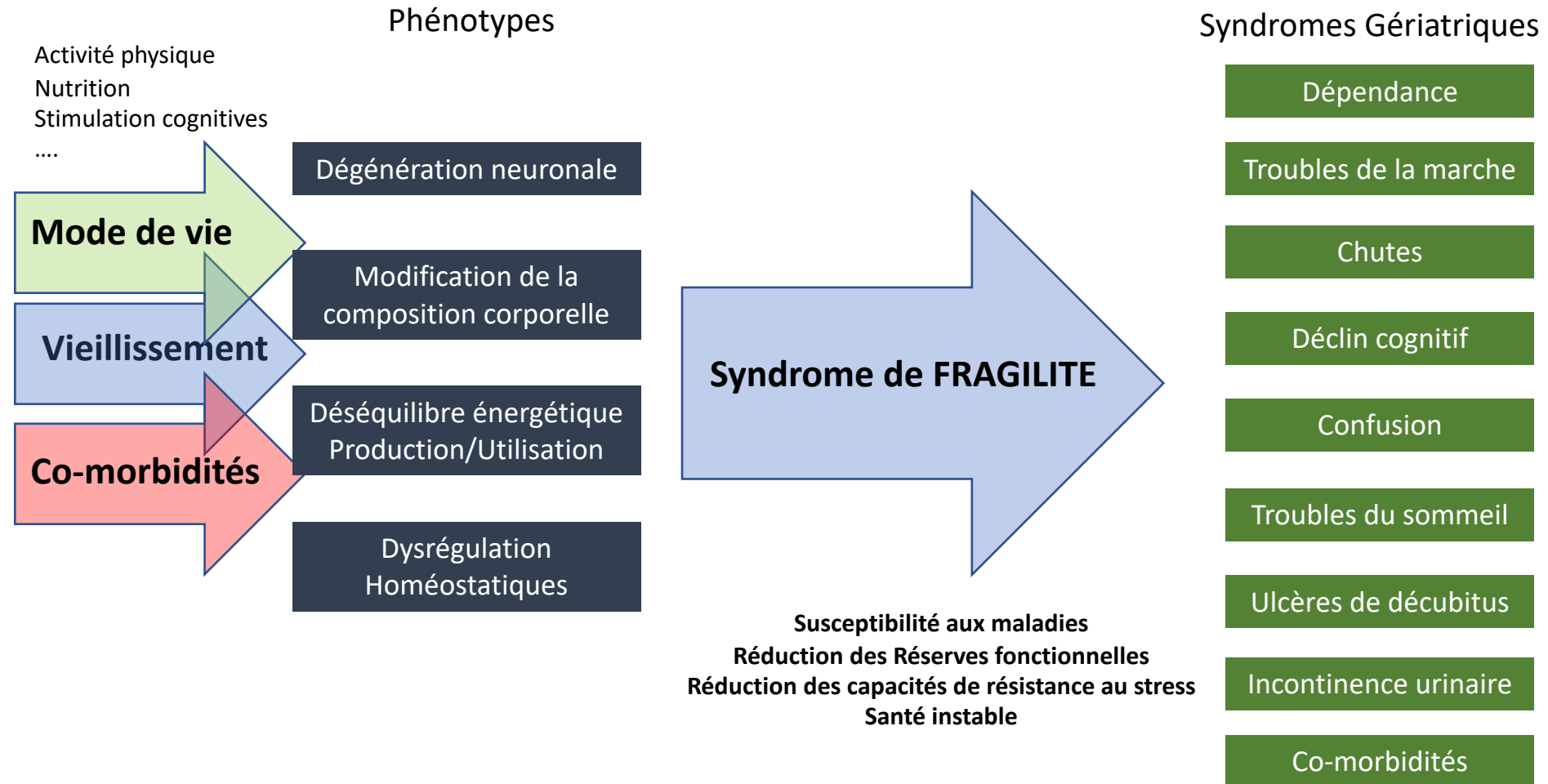
Fragilité ≠ Incapacité ≠ comorbidité



N= 5,317 sujets > 65 ans

Comorbidités : présence de 2 morbidités

Place de la fragilité dans la survenue des **syndromes gériatriques**



D'après Ferrucci L, Studenski S. Clinical Problems of Aging. In: Harrison's Principles of Internal Medicine



Le Phénotype de Fragilité



Table 1. Operationalizing a Phenotype of Frailty

1	A. Characteristics of Frailty	B. Cardiovascular Health Study Measure*
2	Shrinking: Weight loss (unintentional)	Baseline: >10 lbs lost unintentionally in prior year
3	Sarcopenia (loss of muscle mass)	
4	Weakness	Grip strength: lowest 20% (by gender, body mass index)
5	Poor endurance; Exhaustion	"Exhaustion" (self-report)
	Slowness	Walking time/15 feet: slowest 20% (by gender, height)
	Low activity	Kcals/week: lowest 20% males: <383 Kcals/week females: <270 Kcals/week

↓4,5 kg dans l'année
< 10,4 kg (femmes)
<14,5 kg (hommes)
<0.7 m/s

5-STS test > 12 s

Fried LP et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56

C. Presence of Frailty

Positive for frailty phenotype: ≥3 criteria present
Intermediate or prefrail: 1 or 2 criteria present



*See Appendix.

Index de fragilité

Appendix 1: List of variables used by the Canadian Study of Health and Aging to construct the 70-item CSHA Frailty Index

- Changes in everyday activities
- Head and neck problems
- Poor muscle tone in neck
- Bradykinesia, facial
- Problems getting dressed
- Problems with bathing
- Problems carrying out personal grooming
- Urinary incontinence
- Toileting problems
- Bulk difficulties
- Rectal problems
- Gastrointestinal problems
- Problems cooking
- Sucking problems
- Problems going out alone
- Impaired mobility
- Musculoskeletal problems
- Bradykinesia of the limbs
- Poor muscle tone in limbs
- Poor limb coordination
- Poor coordination, trunk
- Poor standing posture
- Irregular gait pattern
- Falls
- Mood problems
- Feeling sad, blue, depressed
- History of depressed mood
- Tiredness all the time
- Depression (clinical impression)
- Sleep changes
- Restlessness
- Memory changes
- Short-term memory impairment
- Long-term memory impairment
- Changes in general mental functioning
- Onset of cognitive symptoms
- Clouding or delirium
- Paranoid features
- History relevant to cognitive impairment or loss
- Family history relevant to cognitive impairment or loss
- Impaired vibration
- Tremor at rest
- Postural tremor
- Intention tremor
- History of Parkinson's disease
- Family history of degenerative disease
- Seizures, partial complex
- Seizures, generalized
- Syncope or blackouts
- Headache
- Cerebrovascular problems
- History of stroke
- History of diabetes mellitus
- Arterial hypertension
- Peripheral pulses
- Cardiac problems
- Myocardial infarction
- Arrhythmia
- Congestive heart failure
- Lung problems
- Respiratory problems
- History of thyroid disease
- Thyroid problems
- Skin problems
- Malignant disease
- Breast problems
- Abdominal problems
- Presence of snout reflex
- Presence of the palmomental reflex
- Other medical history

Rockwood et al. CMAJ 2005

Index de fragilité spécifiques chez les PVVIH

Component	Level	Points
Age (years)	<50	0
	50 to 64	12
	≥ 65	27
CD4 (cells/mm ³)	≥ 500	0
	350 to 499	6
	200 to 349	6
	100 to 199	10
	50 to 99	28
	< 50	29
HIV-1 RNA (copies/ml)	< 500	0
	500 to 99,999	7
	≥ 1x10 ⁵	14
Hemoglobin (g/dL)	≥ 14	0
	12 to 13.9	10
	10 to 11.9	22
	< 10	38
FIB-4	< 1.45	0
	1.45 to 3.25	6
	> 3.25	25
eGFR (mL/min)	≥ 60	0
	45 to 59.9	6
	30 to 44.9	8
	< 30	26
Hepatitis C Co-Infection		5

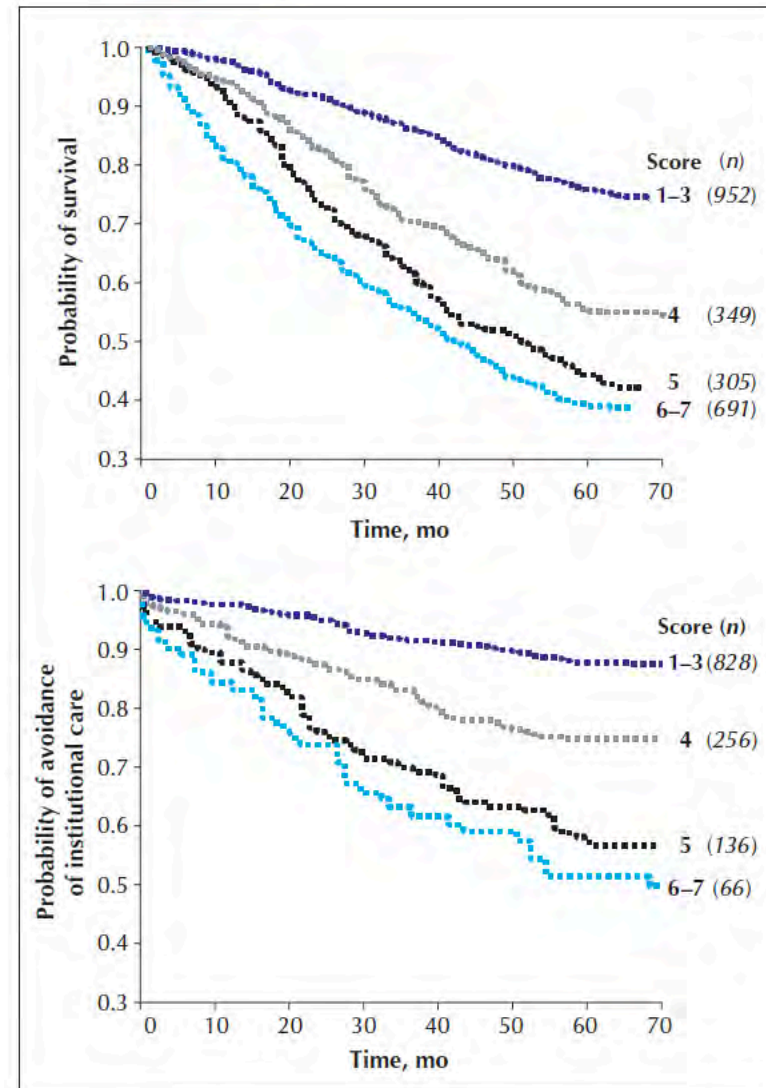
Table 1. Health variables included in the frailty indices and descrip

No.	Variable
37-item frailty index	
1	Lipoatrophy
2	Lipohypertrophy
3	Nonalcoholic fatty liver disease
4	Menopause or male hypogonadism
5	High or low BMI
6	High waist circumference
7	High visceral adipose tissue
8	Sarcopenia or presarcopenia
9	Insulin resistance
10	High total cholesterol
11	High low-density lipoprotein
12	Low high-density lipoprotein
13	High triglycerides
14	High homocysteine
15	Abnormal white blood cell counts
16	Anemia
17	Hepatitis C coinfection
18	Hepatitis B coinfection
19	Vitamin D insufficiency
20	Polypharmacy
21	Abnormal parathyroid hormone
22	Elevated D-dimer
23	Elevated C-reactive protein
24	Sedentary lifestyle
25	Atherosclerosis
26	Hyponatremia
27	Proteinuria or albuminuria
28	Elevated aspartate transaminase
29	Elevated alanine transaminase
30	Abnormal alkaline phosphatase
31	Elevated γ -glutamyl transphosphatase
32	Low platelets
33	Abnormal potassium
34	Abnormal phosphorus
35	Abnormal thyroid-stimulating hormone
36	Elevated total bilirubin
37	Unemployment

Indice de déficits cumulés selon Guaraldi et al., AIDS 2015
Score VACS Justice et al. 2012

Repérage de la fragilité- critères cliniques de fragilité de Rockwood

1. **Santé excellente** (very fit) – robuste, en forme, active, énergique et bien motivée : exercices réguliers, les plus en forme à leur âge
2. **Bonne santé** - sans maladie active mais moins en forme que 1
3. **Bonne santé avec comorbidité traitée et symptômes contrôlés**
4. Apparemment vulnérable bien que non significativement dépendent; ces patients se plaignent d'être plus **ralentis** qu'auparavant ou sont **symptomatiques de leurs pathologies**
5. **Fragilité légère** (dépendance modérée en particulier dans les IADL)
6. **Fragilité moyenne** (besoin d'aide pour les IADL et ADL)
7. **Fragilité sévère** (besoin pour toutes les ADL ou phase terminale de pathologies)



Recommandations HAS de dépistage de la fragilité

PROGRAMMATION HÔPITAL DE JOUR D'ÉVALUATION DES FRAGILITÉS ET DE PRÉVENTION DE LA DÉPENDANCE

Patients de 65 ans et plus, autonomes (ADL $\geq$ 5/6), à distance de toute pathologie aiguë.

REPÉRAGE			
	Oui	Non	Ne sait pas
Votre patient vit-il seul ?	☐	☐	☐
Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ?	☐	☐	☐
Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ?	☐	☐	☐
Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ?	☐	☐	☐
Votre patient se plaint-il de la mémoire ?	☐	☐	☐
Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ?	☐	☐	☐

Si vous avez répondu OUI à une de ces questions :

Votre patient vous paraît-il fragile : ☐ OUI ☐ NON

Si oui, votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour : ☐ OUI ☐ NON

PROGRAMMATION	
Dépistage réalisé le :	Rendez-vous programmé le :
Médecin traitant informé : ☐ OUI ☐ NON	

Échelle activités instrumentales de vie quotidienne : **IADL** - Test de Lawton (1969)

Activités		Cotation
1. Téléphone	Utilise le téléphone de sa propre initiative, <u>compose le numéro</u>	1
	Compose quelques numéros connus	1
	Décroche mais ne compose pas seul	1
	N'utilise pas le téléphone	0
2. Faire les courses	Achète seul la majorité des produits nécessaires	1
	Fait peu de courses	0
	Nécessite un accompagnement lors des courses	0
	Incapable de faire ses courses	0
3. Faire la cuisine	Prévoit et cuisine les repas seul	1
	Cuit les repas après préparation par une tierce personne	0
	Fait la cuisine mais ne tient pas compte des régimes imposés	0
	Nécessite des repas préparés et servis	0
4. Ménage	S'occupe du ménage de façon autonome	1
	Fait seul des tâches ménagères légères (vaisselle, lits)	1
	Fait les travaux légers mais propreté insuffisante	1
	Nécessite de l'aide pour tous les travaux ménagers,	
	Incapable de faire le ménage	0

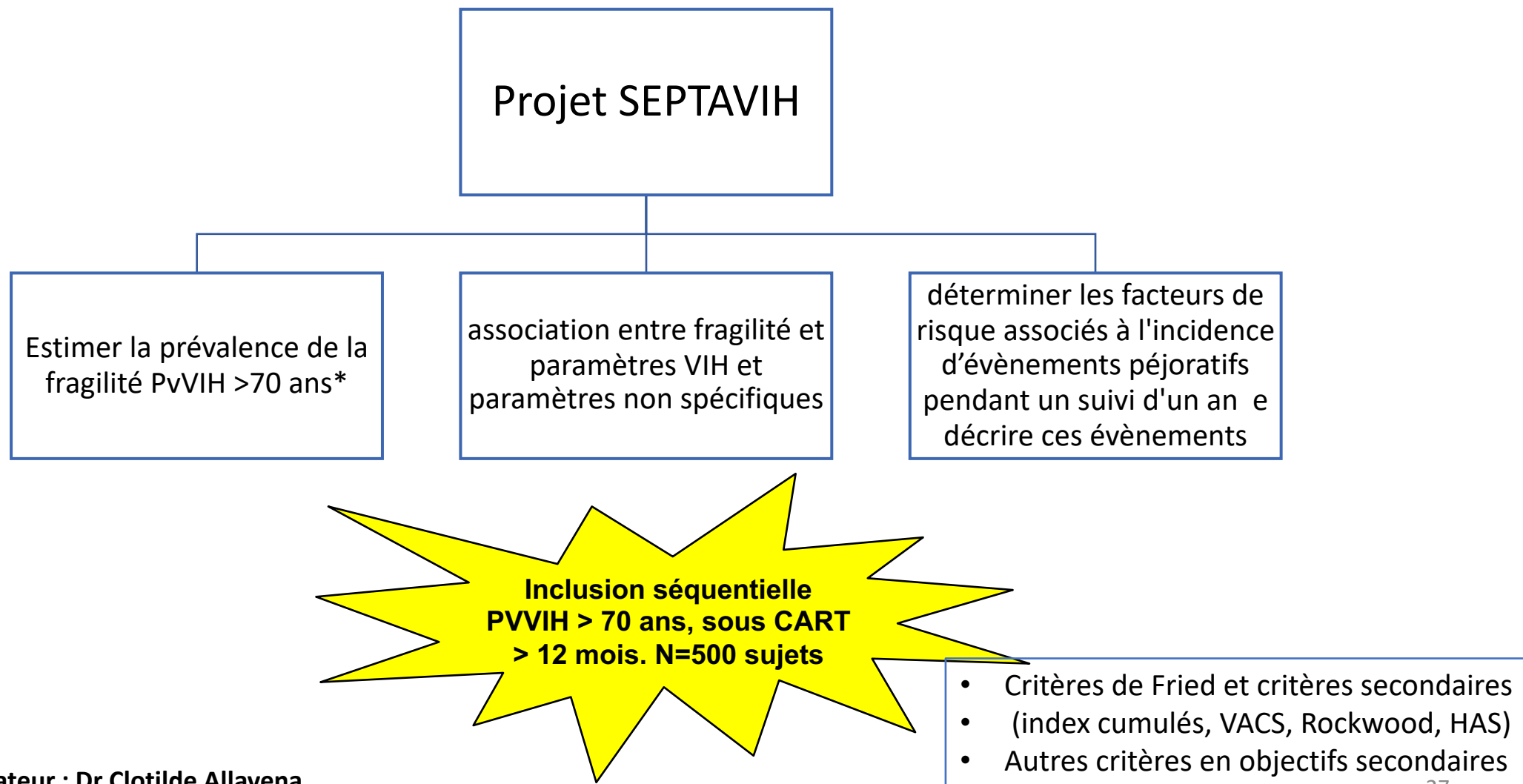


Échelle activités instrumentales de vie quotidienne : IADL - Test de Lawton (suite)

Activités	Cotation	Social
5. Linge	Lave tout son linge seul	1
	Lave le petit linge	1
	Tout le linge doit être lavé à l'ext.	0
6. Transport	<u>Utilise les moyens de transport de manière autonome</u>	1
	Commande et utilise seul un taxi	1
	Utilise les transports publics avec une personne accompagnante	0
	Parcours limités en voiture, en étant accompagné	0
	Ne voyage pas	0
7. Médicaments	<u>Prend ses médicaments correctement et de façon responsable</u> <u>(respect horaire et dose)</u>	1
	Prend correctement les médicaments préparés	0
	Ne peut pas prendre les médicaments correctement	0
8. Argent	<u>Règle ses affaires financières de façon autonome</u>	1
	Règle ses dépenses quotidiennes, aide pour les virements et dépôts	1
	N'est plus capable de se servir de l'argent	0

Quid chez les PVVIH vieillissantes ?

Fragilité chez les PVVIH âgées de 70 ans et plus : faisabilité du dépistage de la fragilité, prévalence, facteurs de risque et impact sur la survenue d'évènements péjoratifs de santé

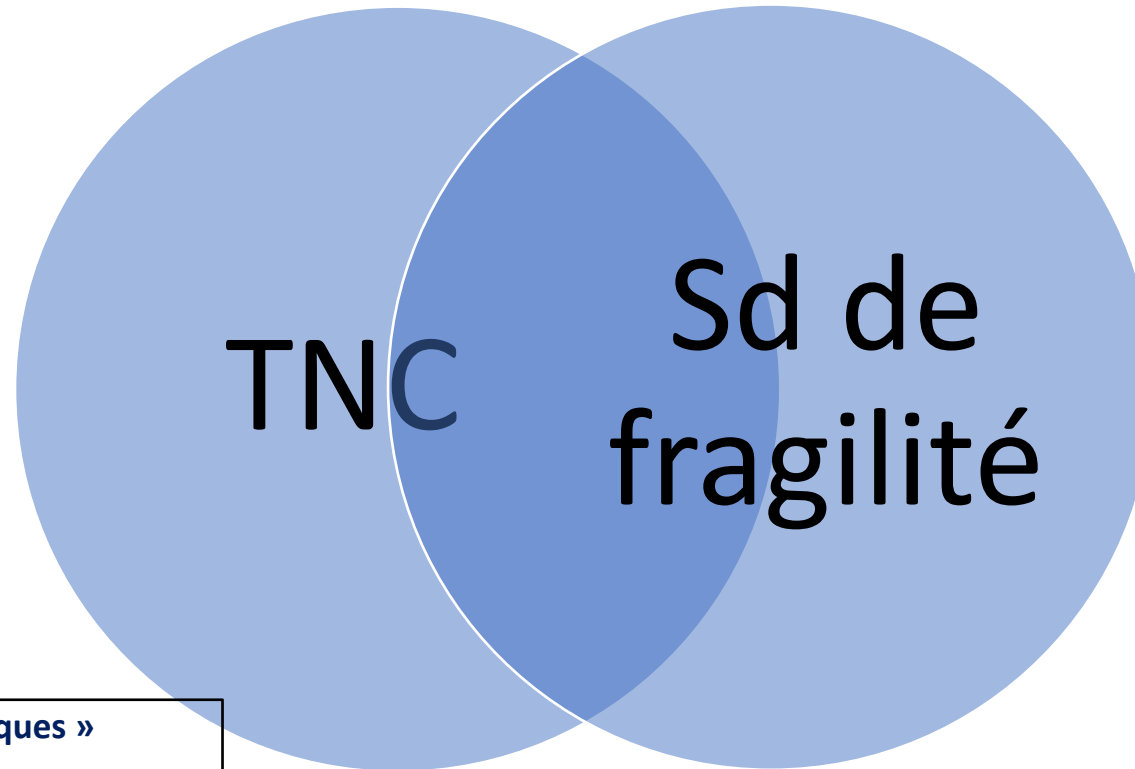


Investigateur coordonnateur : Dr Clotilde Allavena

Co-investigateurs: Laurence Slama, Hubert Blain, Marguerite Guiguet, Laurence Meyer, Alain Makinson.

Troubles neurocognitifs et fragilité

Association fréquente « Cognitive frailty » des Anglo-saxons



- **Trois des critères de Fried très « neurologiques »**
 - Vitesse de marche lente
 - Faiblesse/fatigue: force de préhension dans les 20% inférieur, ajusté sur genre, IMC (et âge)
 - Activités physiques réduites
- **Mais aussi FDR commune**
 - l'âge
 - Comorbidités (FDR cardiovasculaire)
 - **Inflammation chronique chez les PVVIH**

Erlandson J Infect Dis 2017; Önen NF J Frailty Aging 2014; Robertson J Clin Exp Neuropsychol 2006;
Ding Y J Infect Dis 2017 ; Oppenheim et al. Neurology 2018

Frailty, Neurocognitive Impairment, or Both in Predicting Poor Health Outcomes* Among Adults Living With Human Immunodeficiency Virus

Table 3. Multivariable Model of the Association Between Frailty and Neurocognitive Impairment With Poor Outcomes

Variable	Prevalence Ratio	95% CI	P-value
Frailty and NCI vs. no NCI or frailty	2.65	(1.98, 3.54)	<.0001
Frailty without NCI vs. no NCI or frailty	2.26	(1.71, 2.99)	<.0001
NCI without frailty vs. no NCI or frailty	1.73	(1.36, 2.20)	<.0001
Age (years)	1.02	(1.00, 1.03)	.0069
Use of anxiety/depression medications	1.32	(1.07, 1.62)	.0084

Abbreviations: CI, confidence interval; NCI, neurocognitive impairment.

Outcomes: falls (recurrent) increased limitations in IADL or mortality were combined (2 years of follow-up)

median age 51 years; median CD4 count 616 cells
 94% HIV < 200 copies/mL
 79% no frailty nor NCI ; 2% both ; 4% frailty only;
 and 15% NCI only.

Prévalence plus élevée de TNC chez les PVVIH vieillissantes (ANRS EP58 HAND 55-70)

- Mesurer la prévalence des TNC (classification Frascati) dans une population de PVVIH entre 55 ans et 70 ans et la comparer à celle mesurée en population générale dans la cohorte CONSTANCES après appariement sur l'âge, le genre, et le niveau de formation

Characteristics	HIV-positive subjects (N=200)	HIV-negative (N=1000)
Age (median, range)	62.7 (55-71)	62 (55-70)

Prévalence NCI accrue chez les PVVIH

Variables	HIV-negative controls (CONSTANCES cohort) N, %, n=1000	HIV (n, %) n=200	Odds Ratios
Frascati classification			
NCI	242(24.2)	71(35.5)	OR : 1.74
No NCI	758(75.8)	129(64.5)	OR HIV _{adjusted} : 1.5
MNC			
NCI	60 (6.6%)	27 (14.6%)	OR : 2.45
No NCI	875 (93.6%)	157 (85.4%)	OR HIV _{adjusted} : 2.00
-1.5 SD cut off classification			
NCI	93 (9.3%)	40 (20%)	OR : 2.47
No NCI	907 (90.7%)	160 (80%)	OR HIV _{adjusted} : 2.24

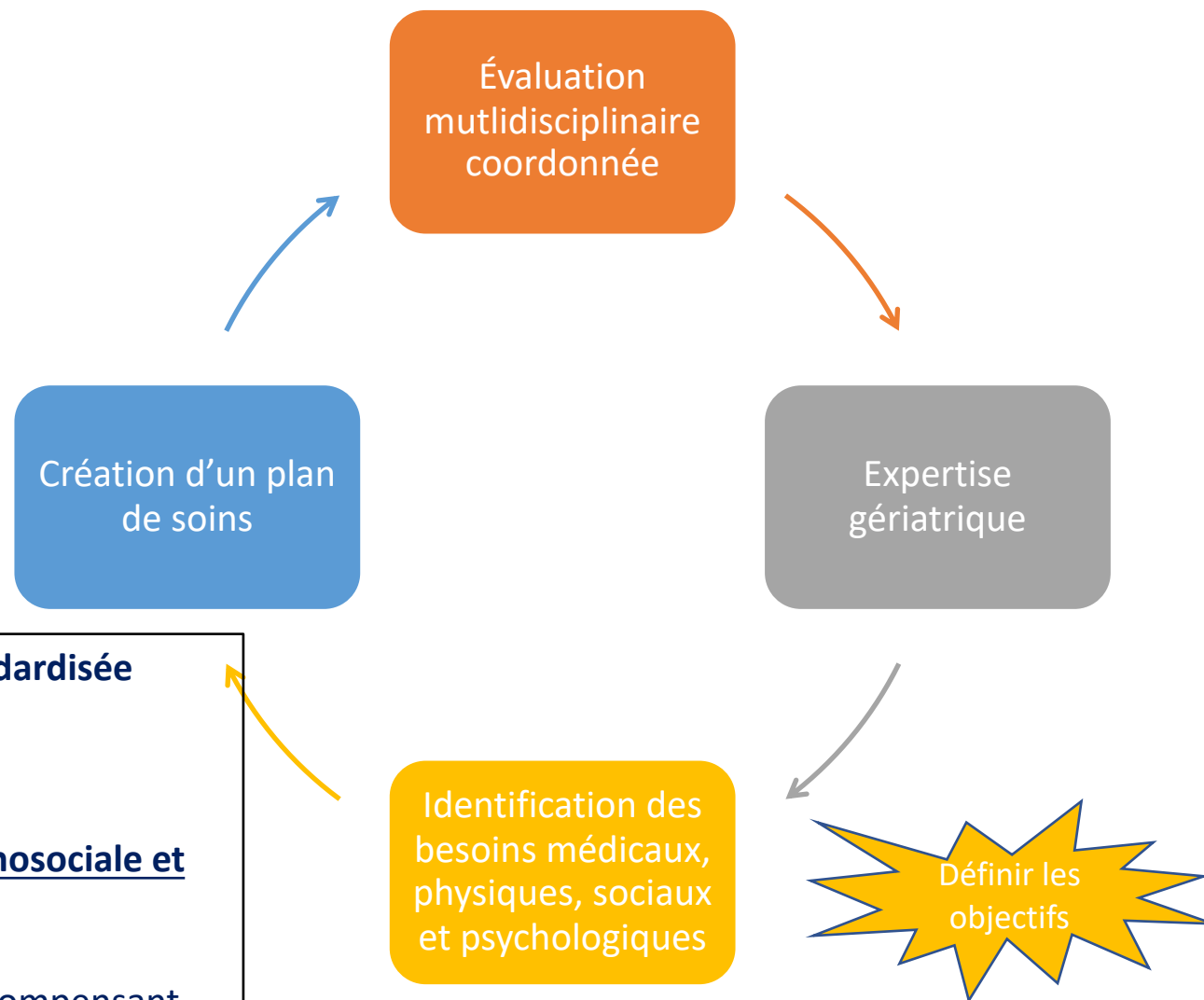
OR_{ajusté} : matching variables + physical activity, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, smoking status, CES-D ≥ 17 , alcohol consumption, and living alone

Interventions possible

Intérêt de l'évaluation gériatrique



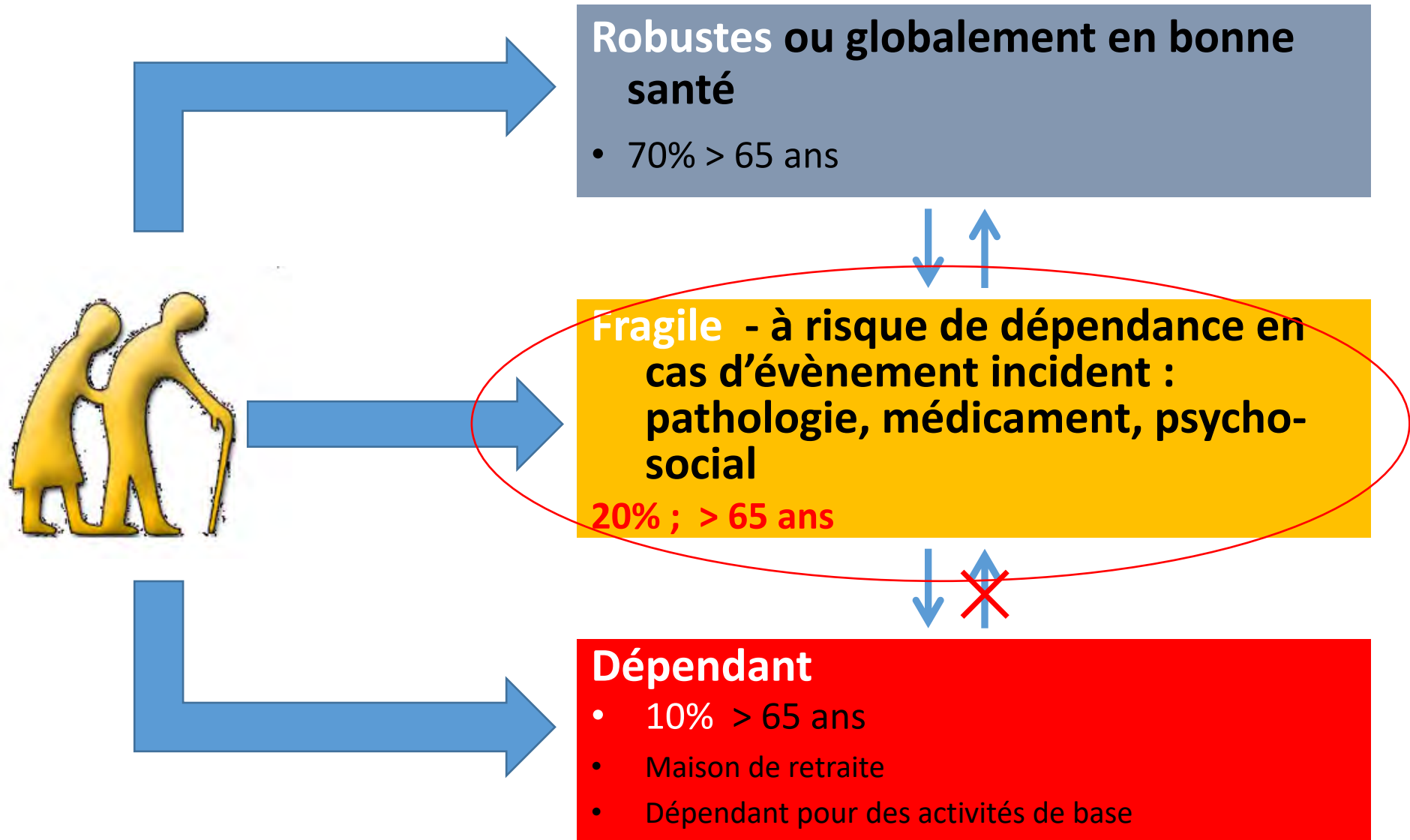
Modèle de l'évaluation gériatrique



Evaluation gérontologique standardisée (EGS) chez les sujets fragiles :

- Trouver la ou les causes
- Adapter le traitement
- **Prise en charge médicopsychosociale et éthique**
- Augmenter les réserves
- Prévenir les évènements décompensant (vaccinations, adaptation du domicile,...)

Les sujets âgés : 3 catégories



Méta-analyse d'études randomisées sur l'évaluation gériatrique (population générale)

Variable	Nbre d'études	Participants	OR	IC95%
Maintien à domicile (6 M)	14	5117	1,25	1,11-1,42
Maintien à domicile (à 6 mois) (2 évaluations gériatriques)	5	601	2,20	1,56-3,09
Mortalité (6 M)	19	6786	0,91	0,80-1,05
Mortalité (fin suivi, médiane 12 M)	23	9963	0,99	0,90-1,09
Institutionnalisation (fin suivi, médiane 12 M)	19	7137	0,78	0,69-0,88
Dépendance	8	4128	0,94	0,81-1,10

Exemple d'évaluation gériatrique standardisée

- Evaluation simple des troubles cognitifs
 - Cinq mots de Dubois (mémoire) + Horloge (troubles dysexécutifs), copie du dessin (visuoconstructifs) + Test d'Isaac (manque du mot)
 - Alternative : MOCA
- Comment reconnaître les patients fragiles
 - Critères HAS : Fried + cognitif + fragilité sociale
 - Accumulation de pathologie/déficiences
 - Dépendance
 - Syndromes gériatriques
 - Prise de 5 médicaments ou plus
- Repérage des chuteurs au domicile
 - Interrogatoire sur les antécédents de chute (6 mois, 1 an)
 - Peur de tomber, sensation d'instabilité; besoin de faire attention (Stop walking when talking)
 - 5 chair rising tests > 12s
 - Timed up and go > 12s
 - Temps d'appui unipodal

Conclusion

- **Vieillissement de la population des PVVIH**
- **Repérer plus tôt les patients ayant un vieillissement accéléré, fragiles, à risque de décompensation et dépendance**
- **Dépistage : pesée, force, fatigue, vitesse de marche, TUG, incontinence, chutes...**
- **Adressé en évaluation gériatrique standardisée les patients dépistés fragiles (critères de Fried, critères HAS) pour une évaluation médico – pathologies/traitements, psychosociale et éthique**
- **Eviter les facteurs d'agression**
 - Vaccination
 - Prévention sociale



Remerciements Pr Hubert Blain pour diapositives
+ connaissances
(PU-PH CHU de Montpellier)

Merci pour votre attention

