

# **L'infection VIH : une maladie chronique inflammatoire**

Bien sûr me direz-vous...

Mais qu'en savons-nous vraiment ?

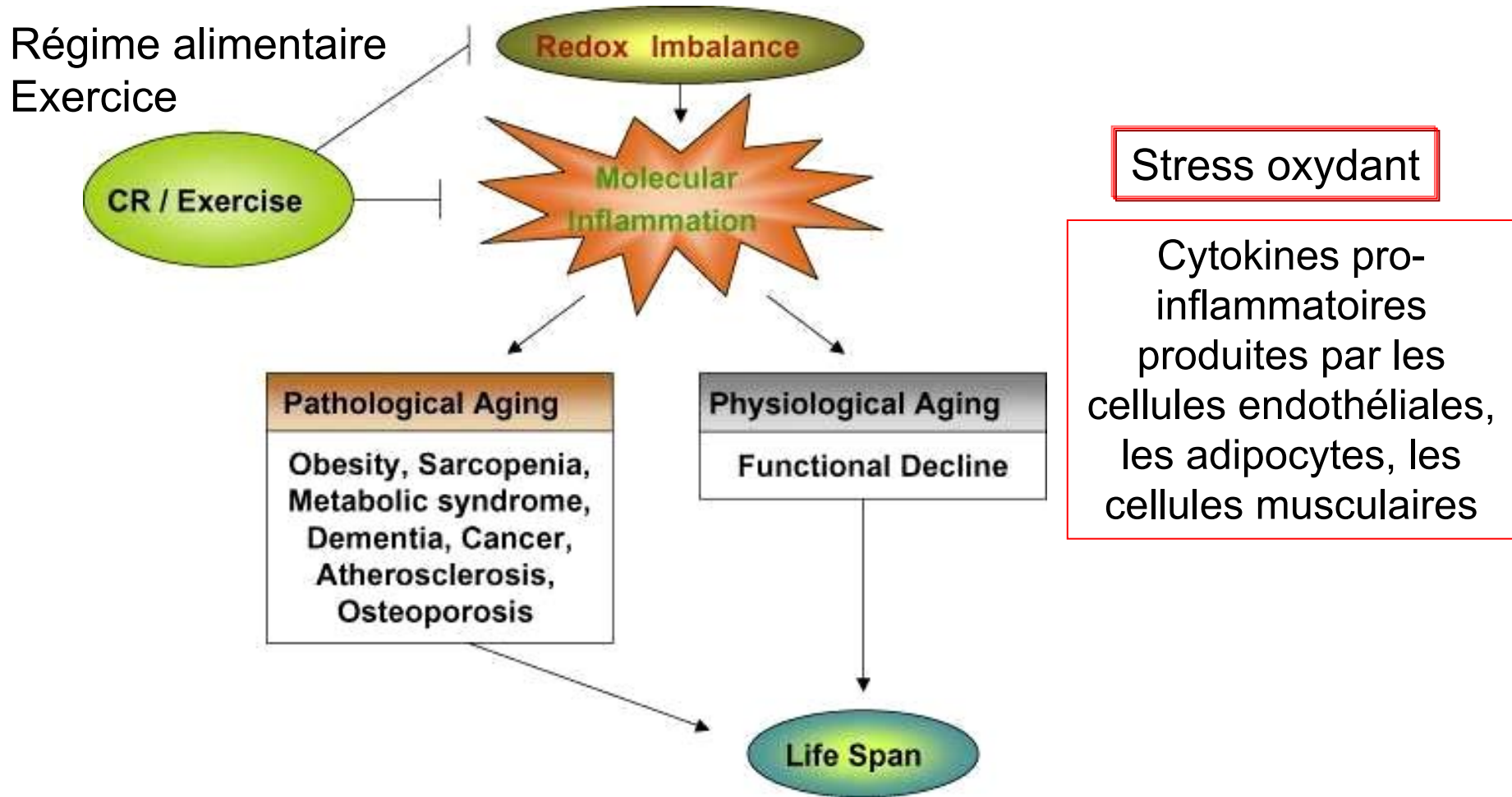
*Pascale Leclercq - CHU Grenoble*

## Quelles sont les co-morbidités associées à l'inflammation ?

- Le vieillissement accéléré
- Cancers
- Troubles neuro-cognitifs
- Pathologies athéromateuses
- L'ostéoporose

VOTE

# « Inflammaging »



# Qu'en est-il des patients infectés par le VIH ?

## Prévalence élevée des comorbidités non classantes SIDA chez des patients plus jeunes

- Ostéoporose
- Déficit neurocognitif
- Sarcopénie
- Fragilité
- Risque cardio-vasculaire et hypertension
- Insuffisance rénale
- Lipodystrophie
- Résistance à l'insuline, diabète et dyslipidémie
- Cancers

**Vieillesse précoce**

# Quels signes de vieillissement ?

- Peau : attention interactions avec lipoatrophie
- Foie : accélération de la fibrose hépatique (histoire naturelle de la maladie virale ou mauvaise réponse hépatique)
- Immuno sénescence :
  - Moins bonne récupération immunologique
  - Accumulation de CD8 activés avec perte du récepteur CD 28 (cette perte est associée à la sénescence dans population générale)
- Cardio-vasculaire :
  - HTA
  - Athérome
  - AVC, artérite
  - Rein
- Muscle : sarcopénie physiologique sous la dépendance anomalies mitochondriales...
- Adaptation à effort diminuée

# Fragilité !

- Associée à augmentation morbidité et mortalité (diminution des « réserves »)
- Dans population générale, phénotype « frailty » associé à élévation IL-6, CRP... or cytokines inflammatoires augmentées chez VIH
- Etude statine chez patients n'ayant pas de dyslipidémie mais CRP élevée : protection vasculaire ++

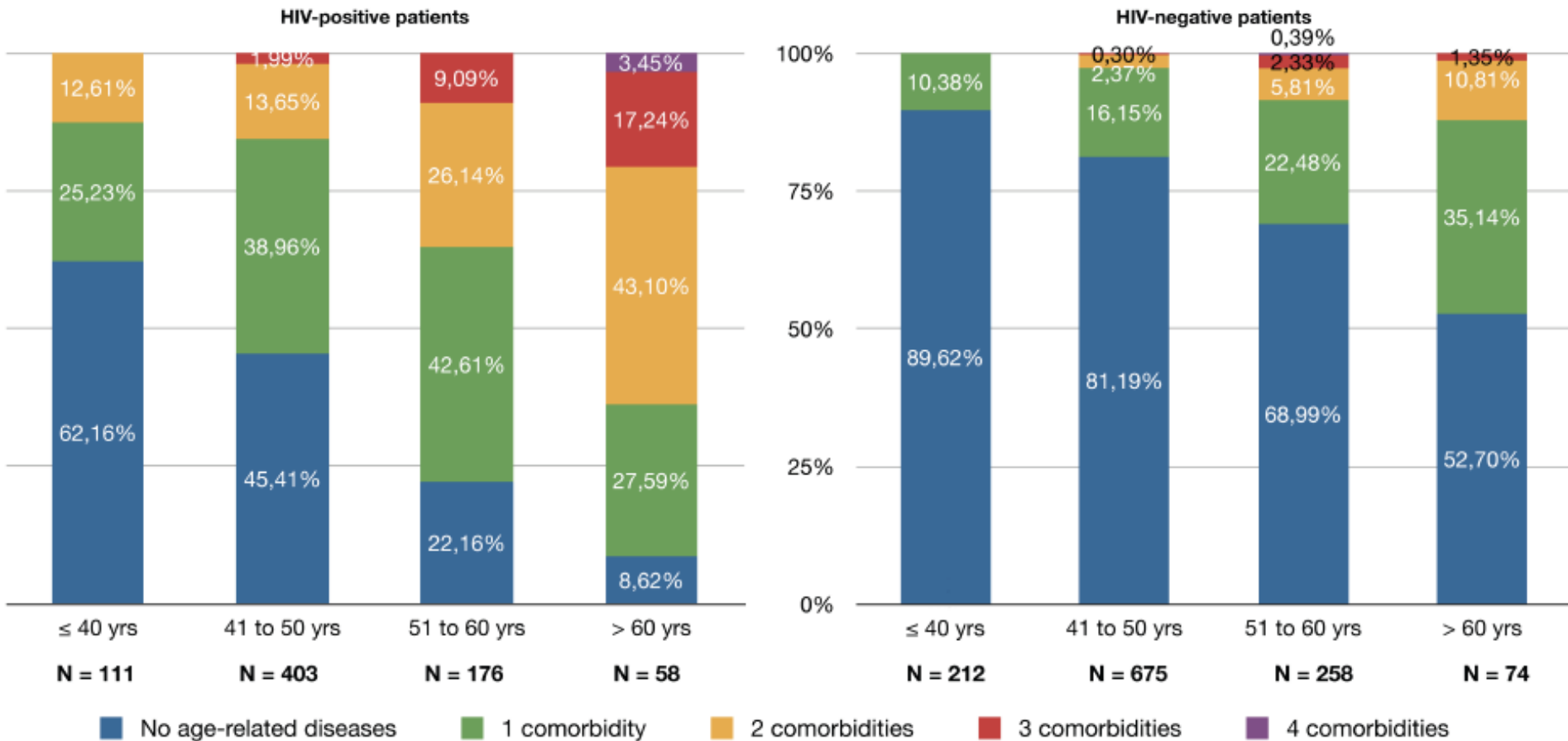
Si on ajoute les co-morbidités diabète, cardio-vasc, HTA, osseuses, quel est le pourcentage de patients ayant 2 co-morbidités ou plus ?

*Choisir les propositions exactes*

- chez des patients VIH de 50 à 60 ans : 20 %
- chez des patients VIH de 40 à 50 ans : 5 %
- chez des patients non VIH de 50 à 60 ans : 10 %
- chez des patients non VIH de 40 à 50 ans : 5 %

**VOTE**

# Les patients VIH+ présentent plus tôt de multiples comorbidités: ostéoporose, cardio-vasc, HTA, diabète...





## Quels sont les mécanismes impliqués dans le vieillissement cellulaire ?

- Atteinte des mitochondries avec production de radicaux libres
- Insulino-résistance
- Dyslipidémie
- Obésité viscérale
- Allongement des télomères

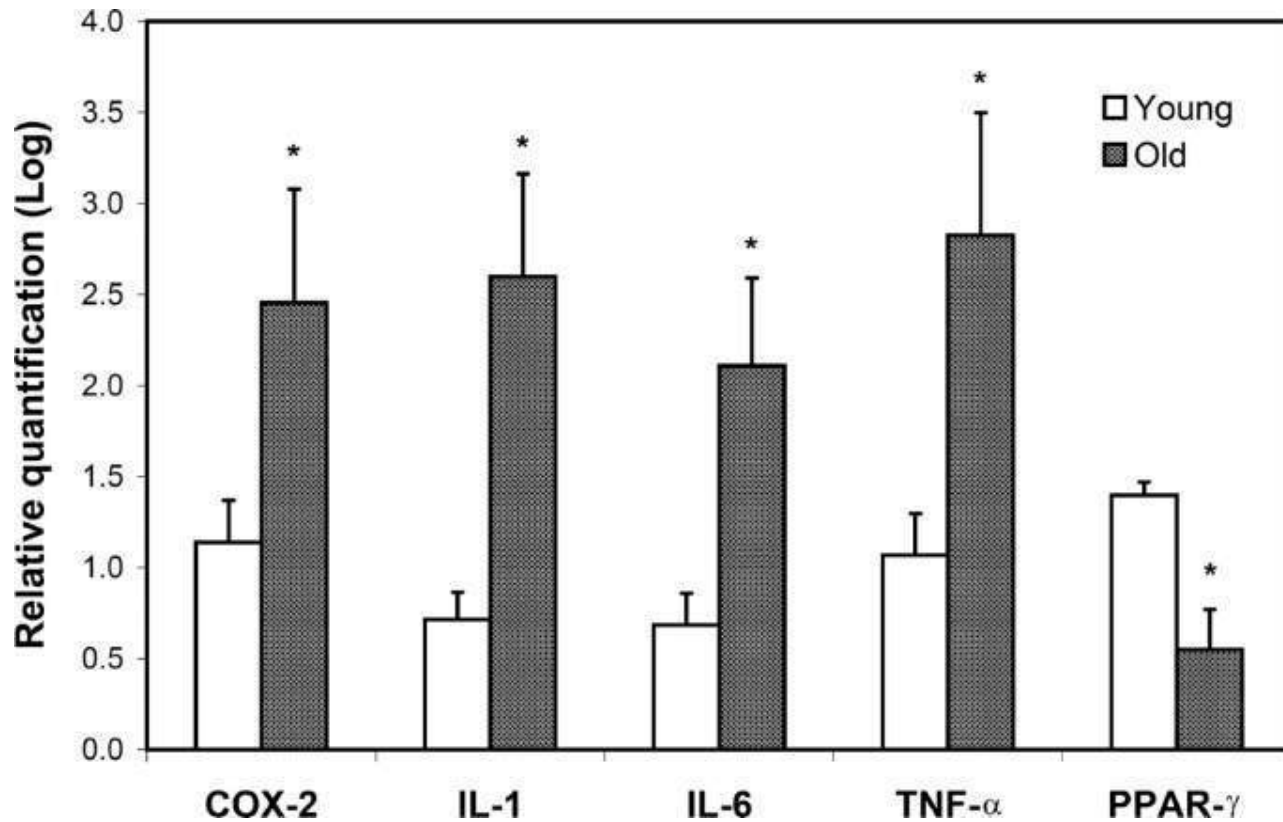
VOTE



## Qu'est-ce qui se passe dans le vieillissement ?

- Théorie nucléaire (lamine)
- Théorie des télomères
- Théorie mitochondriale : avec à la fois la question des radicaux libres (oxidative damage) et celle de la baisse du DNA mitochondrial
- Théorie métabolique (voies de signalisation de l'insuline)

# Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue



Adipose tissue of old mice has higher expression of proinflammatory cytokines compared with young mice and decreased expression of PPAR $\gamma$

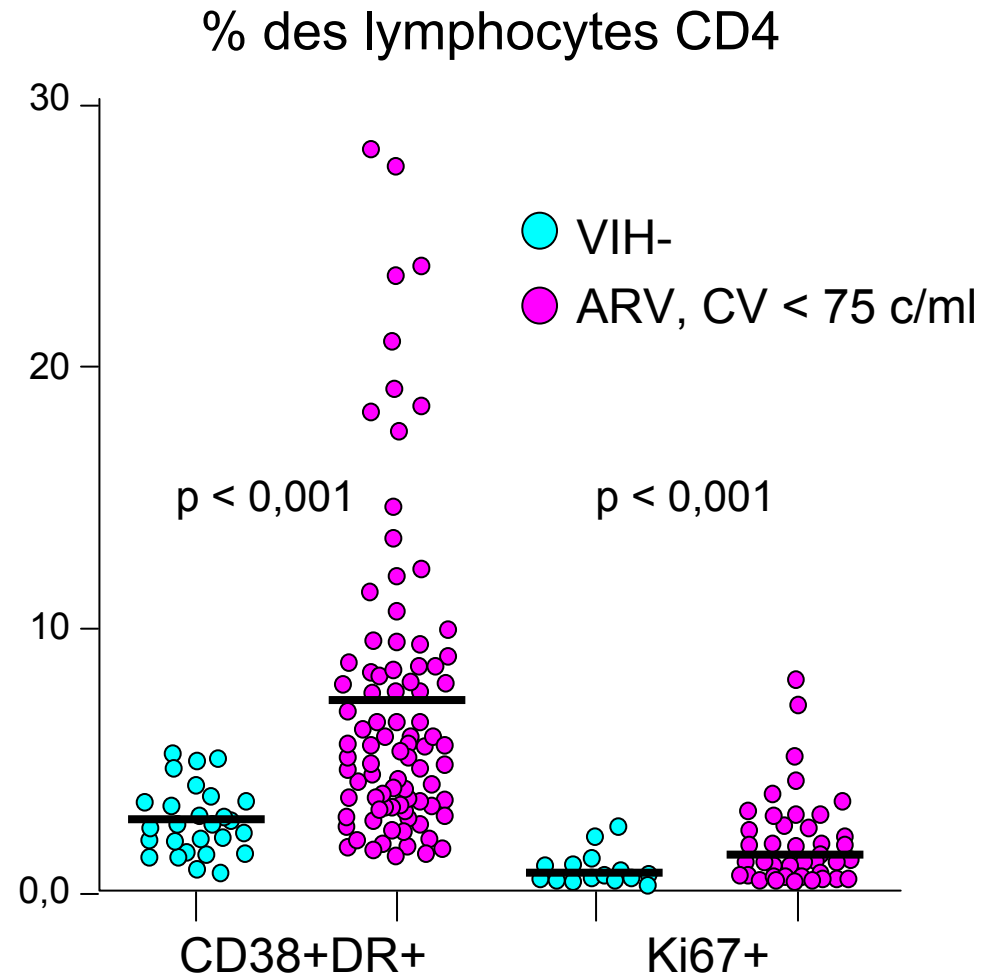
Quel est selon vous le groupe de patients dont le niveau d'immuno-activation prévisible est le plus important ?

- Les patients VIH dits « elite controllers »
- les patients VIH sous ARV avec charge virale contrôlée
- les patients VIH « lambda » non traités
- les patients VIH négatifs

**VOTE**

# Persistance d'une activation des lymphocytes CD4 même lorsque la CV est indétectable sous ARV

- Etude chez :
  - 87 patients VIH+ sous ARV, avec CV < 50 c/ml depuis 22 mois en médiane
  - 30 témoins VIH-
- Recherche des phénotypes d'activation des cellules T CD4 et CD8 (CD38+ HLA DR+)



# VIH – inflammation et risque cardio-vasculaire

- Si on étudie les « elite controllers » :
  - CRP aussi haute que les autres VIH sous HAART (plus haute que les témoins)...mais plus basse que chez les VIH non contrôlés
  - LPS (d'origine digestive) plus élevés que les VIH sous HAART
  - Mesure intima/média : idem les VIH sous HAART à facteurs de risque équivalents
  
- Rôle du CMV dans la persistance inflammation ?

## Quelles options thérapeutiques pour diminuer l'inflammation ?

- Traiter dès la primo-infection
- Faire de l'exercice
- Utiliser des AINS
- Traiter les patients VIH plus tôt (dès 500 CD4)
- Intensifier le traitement antirétroviral même si la charge virale est indétectable

**VOTE**

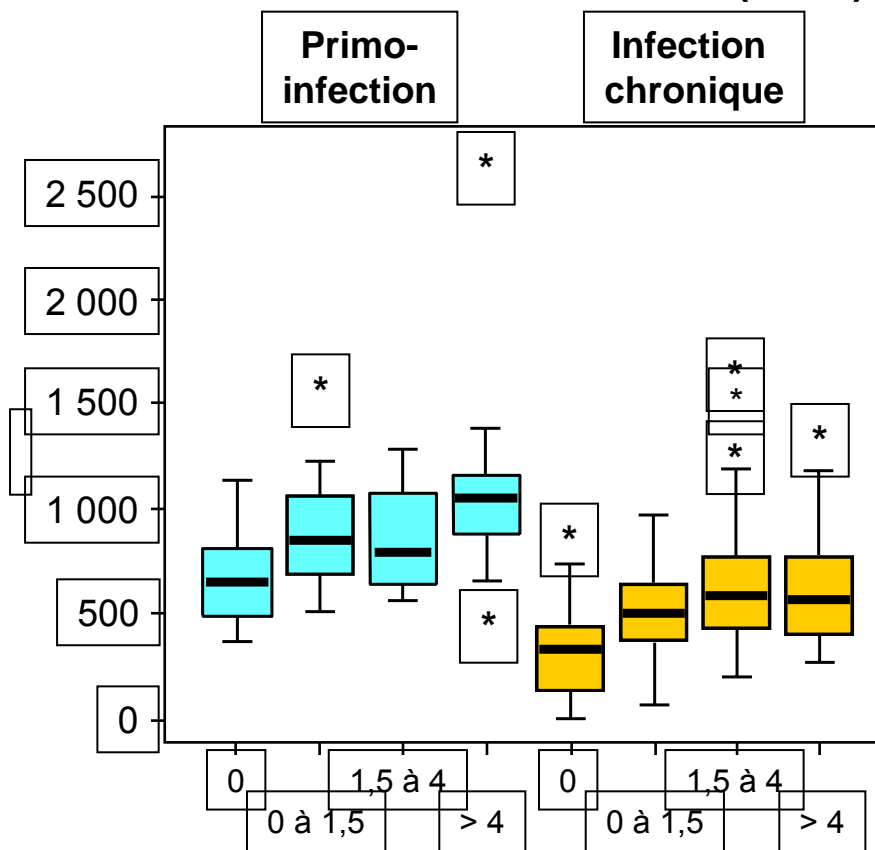
- Lors de la primo-infection VIH, destruction majeure du GALT (gut associated lymphoid tissue) avec très mauvaise récupération sous HAART
  
- Altération du GALT favorise
  - une modification de la microflore digestive retrouvée dans la maladie rénale chronique, les MICI et ... l'obésité androïde
  - la translocation bactérienne (1)
    - Idem chocs, pancréatites...
    - Qui favorise l'inflammation hépatique et générale
  
- Les patients avec des anomalies du système lymphoïde digestif « up-régulent » les gènes de l'inflammation et de l'activation cellulaire (2)



# Traitement dès la primo-infection à VIH : Restauration immunitaire et diminution du compartiment proviral

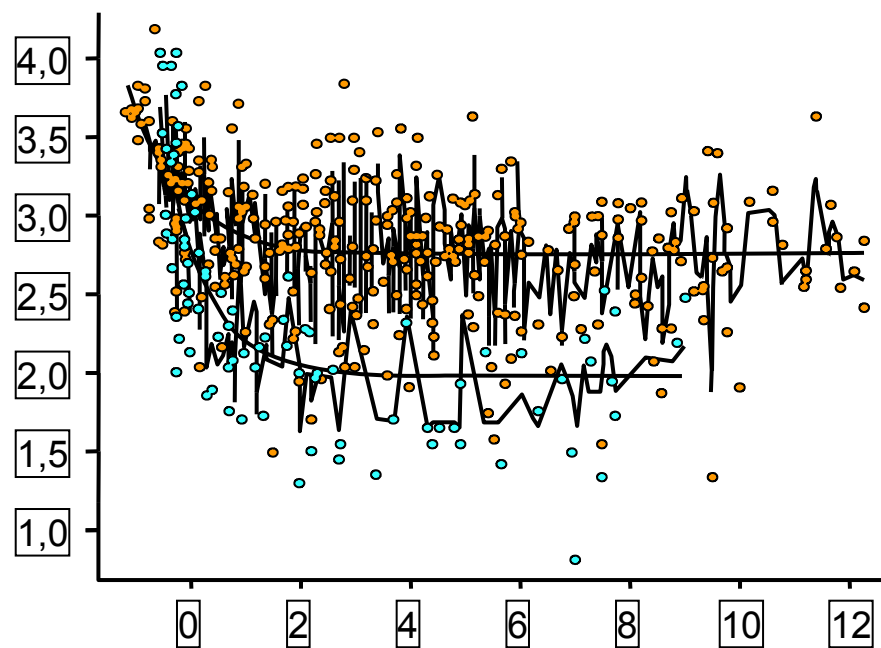
Comparaison de patients en succès virologique, traités dès la primo-infection (n = 22)  
ou lors de l'infection chronique (n = 135)

### Evolution du taux de CD4 (/mm<sup>3</sup>)



Années avec CV plasmatique indétectable

### Evolution de l'ADN proviral (log/M PBMC)



Années avec CV plasmatique indétectable

# Diminuer l'inflammation ?

Les niveaux d'inflammation :

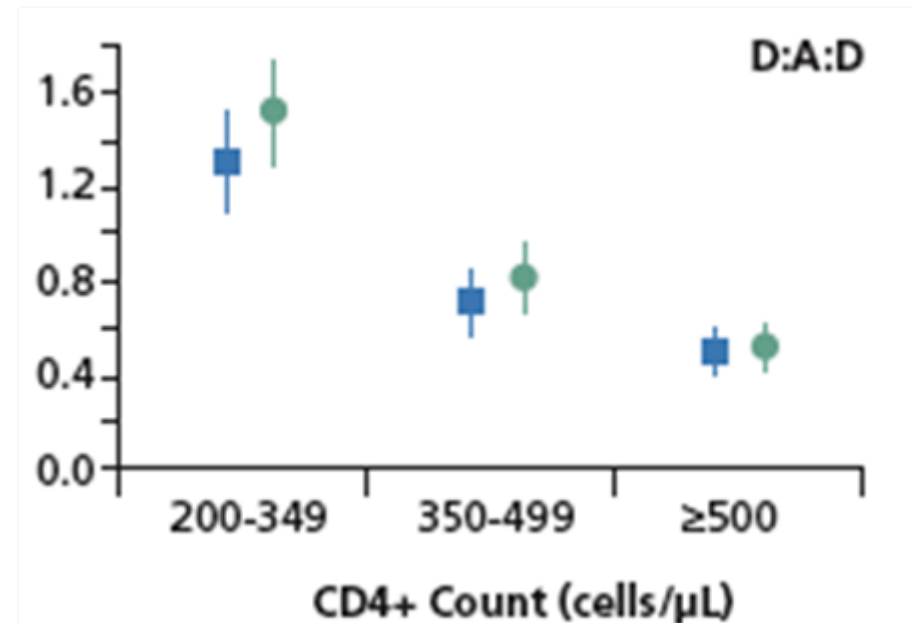
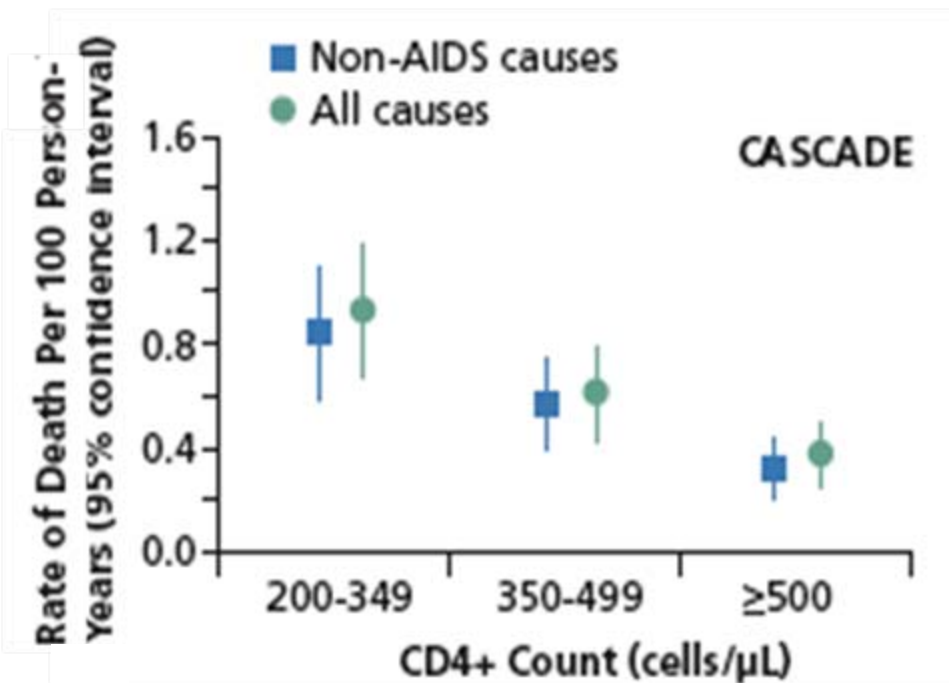
- les plus hauts sont chez les patients à charge virale élevée et CD4 bas
- les plus bas chez les patients à charge virale basse et CD4 élevés

*Lane. iasusa.org*

Même si persistance d'une immuno-activation, intérêt de traiter par ARV et de traiter tôt.

- cohortes Cascade, SMART...
- maintenir les CD4 > 500 limite les co-morbidités

# Taux de mortalité lié aux évènements non-classants SIDA en fonction du taux de CD4 dans CASCADE et D:A:D



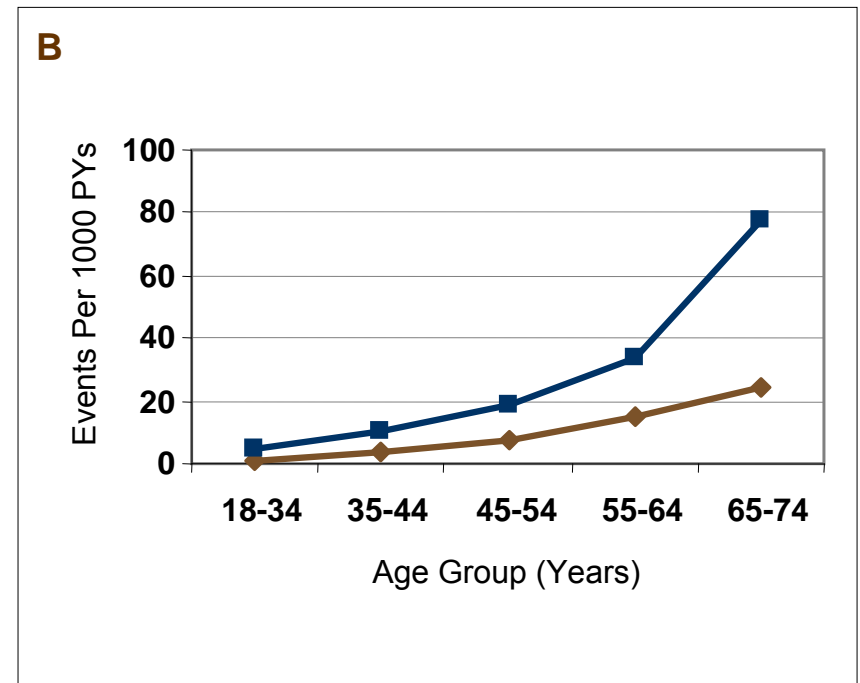
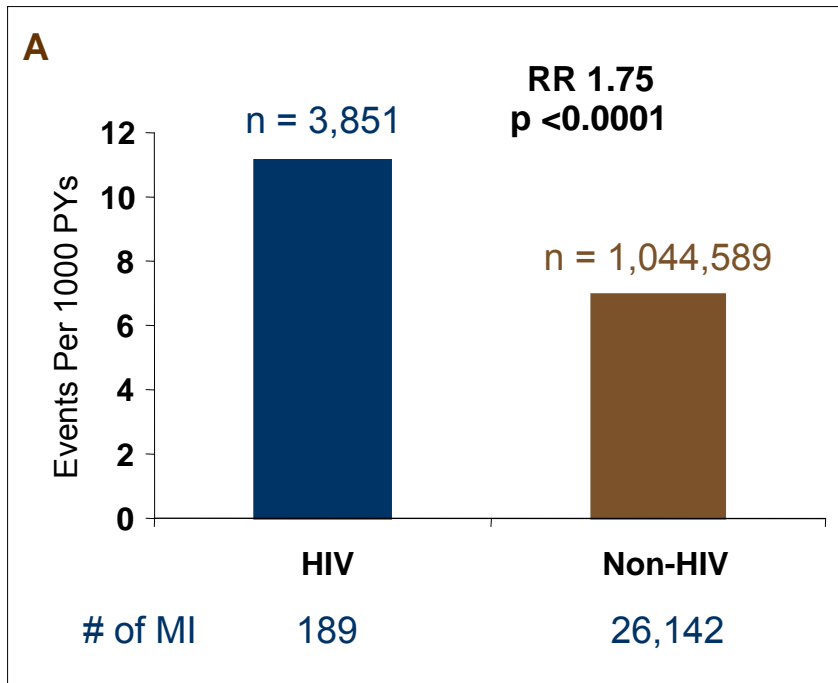
## Marqueurs d'inflammation et risque cardio-vasculaire

### Par rapport à la population générale, les marqueurs inflammatoires sont ?

- plus élevés chez les patients VIH
- d'autant plus élevés que les patients sont plus âgés
- au contraire, la différence est plus nette chez les patients de moins de 45 ans
- ces marqueurs augmentent dans l'année qui suit la mise sous ARV

**VOTE**

# Morbidité cardiovasculaire : risque d'IDM comme motif d'admission en fonction du statut VIH



n=	3,851	1,044,589
# of MI	189	26,142

\* Adjusted for age, gender, race, hypertension, diabetes and dyslipidaemia.

# Qu'est-ce qu'un marqueur de risque CV ?

## Marqueurs biochimiques

### Pathophysiologie

Inflammation systémique

Anti-Inflammation

Nécrose

Activation neurohumorale

Fact. D'adhésions

Inflammation vasculaire

Thrombose & Inflammation

### Biomarqueurs

CRP, IL-6, TNF- $\alpha$

Interleukin-10

Troponin (CK-MB)

BNP / NT-proBNP

ICAM-I, VCAM-I

PlGF, PAPP-A

sCD40 ligand, D-dimères

# Marqueurs de l'inflammation et infection par le VIH : SMART versus CARDIA & MESA

- SMART : patients américains VIH+ ayant eu des mesures de CRP-us et IL-6 à l'inclusion, la plupart sous ARV
  - 287 Noirs et Blancs non-hispaniques de 33-44 ans (pour comparaison avec CARDIA), CV < 400 c/ml chez 68 %
  - 496 Noirs, Hispaniques et Blancs non-hispaniques de 45-76 ans (pour comparaison avec MESA), CV < 400 c/ml chez 72 %
- CARDIA : 3 231 sujets VIH-, mesures de CRP-us et IL-6 en 2000-2001
- MESA : 5 386 sujets VIH-, mesures de CRP-us et IL-6 en 2000-2002
  
- Analyses :
  - Sans ajustement
  - Avec ajustement sur âge, sexe et ethnicité
  - Avec ajustement supplémentaire sur IMC, tabac, cholestérol, utilisation d'hypolipémiants et d'antihypertenseurs

# Augmentation des marqueurs de l'inflammation et du risque thrombotique chez les patients VIH+ de SMART comparés à la population générale de MESA et CARDIA

**Table 2a. Median Levels and Interquartile Range (IQR) of Biomarkers for SMART and CARDIA Participants**

	<i>Participants aged 33 - 44 Years</i>				
	<i>SMART</i>		<i>CARDIA</i>		<i>% Diff.<sup>3</sup></i> <i>(P-value)</i>
	<i>(N=287<sup>1</sup>)</i>		<i>(N=3231<sup>2</sup>)</i>		
	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	
<i>hsCRP</i> <i>(µg/mL)</i>	2.12	0.80-4.77	1.36	0.53-3.78	55.2 (<0.001)
<i>IL-6</i> <i>(pg/mL)</i>	2.09	1.26-3.49	1.29	0.80-2.07	62.1 (<0.001)
<i>D-dimer</i> <i>(µg/mL)</i>	0.29	0.17-0.55	NA	NA	NA
<i>Cystatin-C</i> <i>(mg/dl)</i>	0.94	0.82-1.07	NA	NA	NA



# Augmentation des marqueurs de l'inflammation et du risque thrombotique chez les patients VIH+ de SMART comparés à la population générale de MESA et CARDIA

**Table 2b. Median Levels and Interquartile Range (IQR) of Biomarkers for SMART and MESA Participants**

*Participants aged 45 - 76 Years*

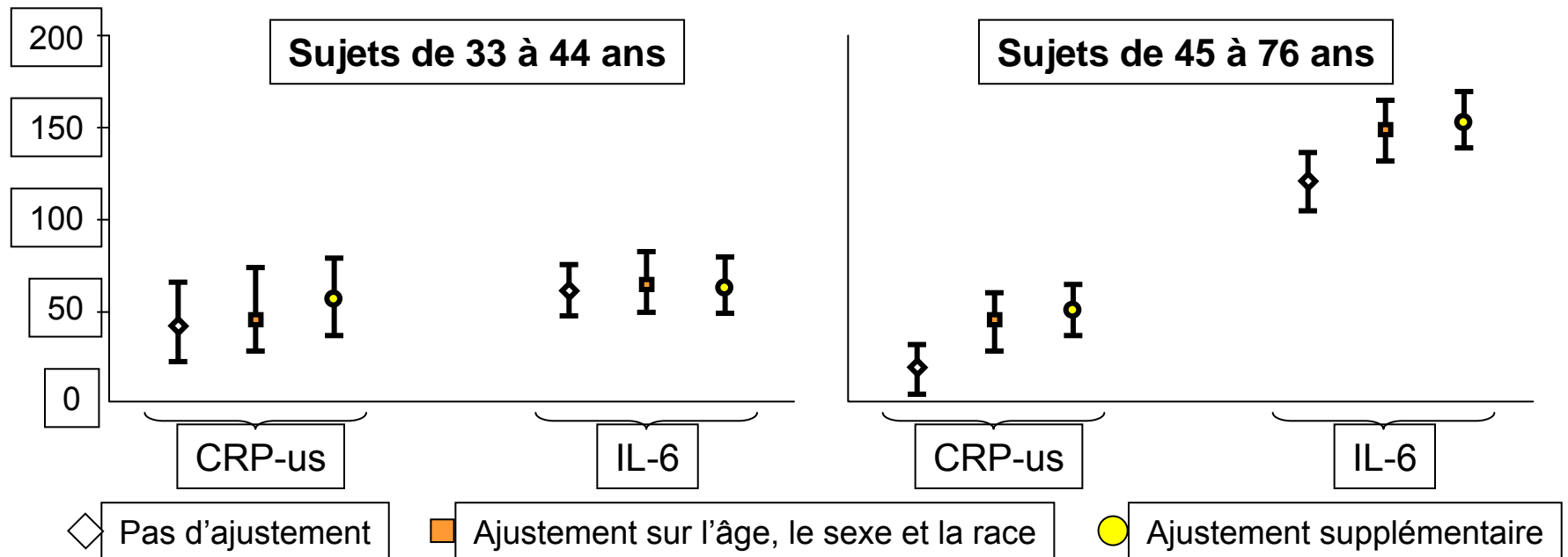
	<i>SMART (N=494<sup>1</sup>)</i>		<i>MESA (N=5386)</i>		<i>% Diff.<sup>2</sup> (P-value)</i>
	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	
<i>hsCRP (µg/mL)</i>	2.68	1.07-6.01	2.17	0.94-4.70	49.6 (<0.001)
<i>IL-6 (pg/mL)</i>	2.63	1.63-4.18	1.23	0.79-1.92	151.6 (<0.001)
<i>D-dimer (µg/mL)</i>	0.34	0.20-0.61	0.20	0.13-0.35	94.3 (<0.001)
<i>Cystatin-C (mg/dl)</i>	1.00	0.88-1.17	0.85	0.76-0.96	27.2 (<0.001)

# Marqueurs de l'inflammation et infection par le VIH : SMART versus CARDIA & MESA

## of Biomarkers of CV Risk

Les patients infectés par le VIH (SMART) ont des niveaux de marqueurs inflammatoires significativement plus élevés que les sujets VIH-, y compris après ajustement maximal

% de différence (VIH infecté vs population générale) pour CRP-us et IL-6



# Staccato: Increased Levels of Biomarkers of CV Risk

- Staccato: trial of CD4+ cell count–guided TI
- Evaluated continuous HAART (CT arm) or HAART only at CD4+ cell count < 350 cells/mm<sup>3</sup> (TI arm)

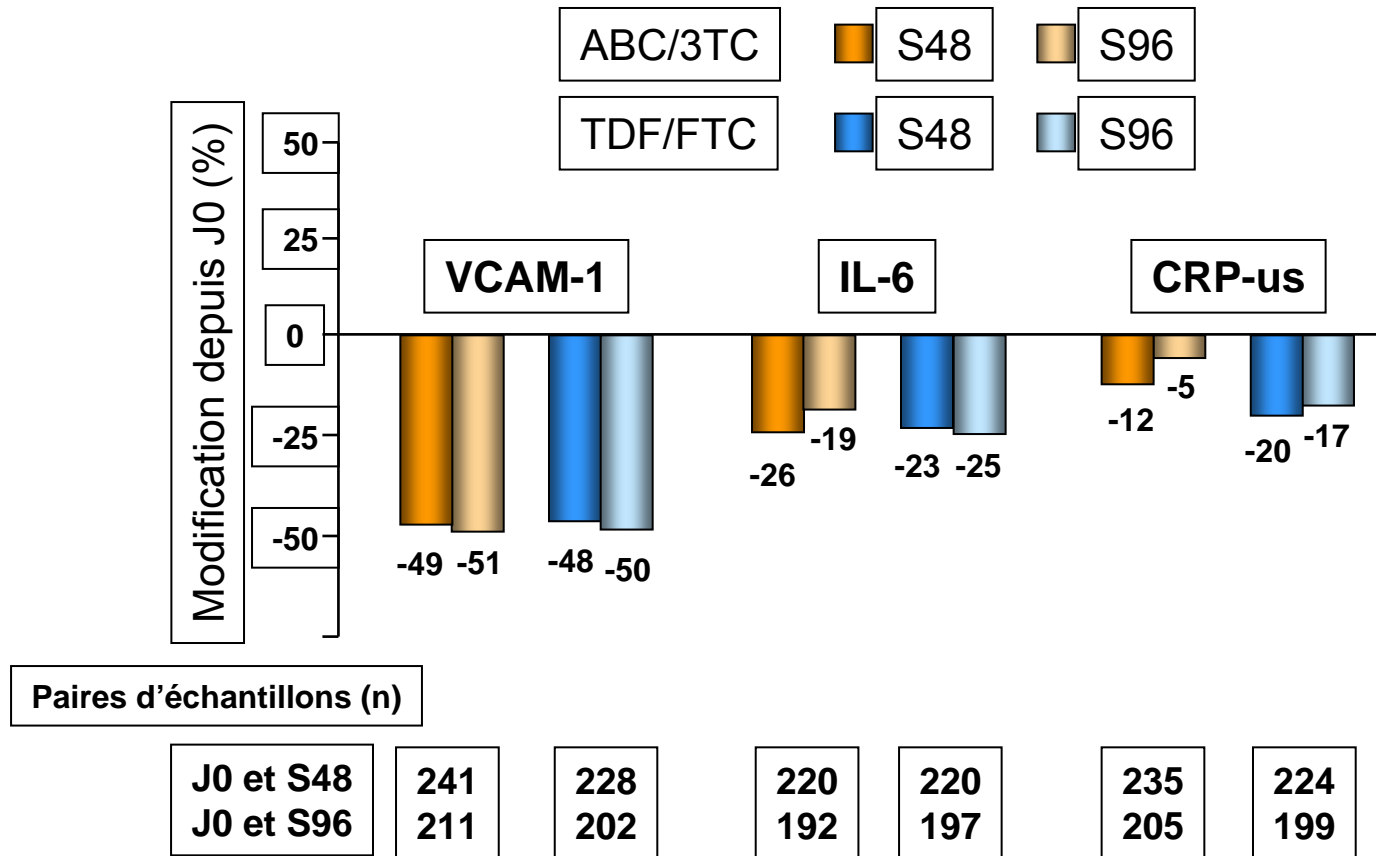
Mean Levels of Markers of Cardiac Dysfunction at Week 24	CT Arm (n = 48)	TI Arm (n = 97*)	P Value
sVCAM, ng/mL	1.8	2.2	.012
MCP-1, pg/mL	27.5	95.8	< .001
Adiponectin, µg/mL	5.3	3.9	.007
IL-10, pg/mL	15.84	3.90	.002

\*59 patients still on TI at Week 24.

# Risque cardiovasculaire et inflammation

- Mesure de la fonction endothéliale (FMD) chez 98 VIH à charge virale contrôlée et 32 témoins.
  - FMD plus basse (3.5 % versus 5.3 %) même après ajustement sur facteurs de risque
  - CRPus plus haute chez les VIH (2.4 mg/l vs 1 mg/l)
- Chez les patients VIH, la CRP ultrasensible est un meilleur prédicteur de la fonction endothéliale que l'âge !
- Mesure Intima-Media carotidien
  - 285 VIH et 40 contrôles Augmentation + rapide de IMT
  - IMT associée à CRPus

# Marqueurs inflammatoires et d'activation endothéliale



Essai HEAT : étude randomisée chez 688 patients naïfs d'ARV : LPV/r qd +(ABC/3TC ou TDF/FTC). Paires d'échantillons biologiques pour analyse des bio-marqueurs disponibles chez 476 patients

## Marqueurs et risque cardio-vasculaire

Si vous n'aviez pas de problème de T2A, qu'est-ce que vous utiliseriez pour mesurer le risque cardio-vasc de vos patients ?

*(en plus des échelles classiques : afssaps, Framingham)*

- les nouveaux bio-marqueurs (usCRP, NTP-BNP, cystatineC)
- Mesure intima média carotidien
- tests effort (classique ou scinti)
- recherche calcifications coronariennes
- Mesure de la fonction endothéliale (FMD)

**VOTE**

# Prédiction du risque cardio-vasculaire : biomarqueurs

- Intérêt des nouveaux bio-marqueurs : troponine, NTP-BNP, cystatine C, CRP ?
- 0.68 pour âge et sexe
- 0.70 pour âge et sexe et nouveaux bio-marqueurs
- 0.76 pour âge et sexe et marqueurs classiques
- 0.77 pour âge et sexe et marqueurs classiques et nouveaux bio-marqueurs

# Diminuer l'inflammation ?

- Eviter l'infection VIH
- Traiter tôt +++ les primo-infections
- Traiter précocement les infections VIH chroniques
- Eviter les facteurs d'inflammation « métabolique »
- Faut-il la mesurer et comment ?
- Traitements spécifiques : aspirine, thiazolidinediones, statines ?



# Rosuvastatine, CRP élevée et risque cardio-vasculaire : Jupiter

- 17802 personnes à priori en bonne santé ayant :
  - LDL cholestérol < 1.3 g/l
  - CRP > 2 mg/l
  
- Randomisation rosuvastatine 20 mg versus placebo :
  - arrêt de l'essai après un suivi moyen de 1.9 an !

**Table 3. Outcomes According to Study Group.**

End Point	Rosuvastatin (N = 8901)		Placebo (N = 8901)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients	Rate per 100 person-yr	No. of Patients	Rate per 100 person-yr		
Primary end point	142	0.77	251	1.36	0.56 (0.46–0.69)	<0.00001
Nonfatal myocardial infarction	22	0.12	62	0.33	0.35 (0.22–0.58)	<0.00001
Any myocardial infarction	31	0.17	68	0.37	0.46 (0.30–0.70)	0.0002
Nonfatal stroke	30	0.16	58	0.31	0.52 (0.33–0.80)	0.003
Any stroke	33	0.18	64	0.34	0.52 (0.34–0.79)	0.002
Arterial revascularization	71	0.38	131	0.71	0.54 (0.41–0.72)	<0.00001
Hospitalization for unstable angina	16	0.09	27	0.14	0.59 (0.32–1.10)	0.09
Arterial revascularization or hospitalization for unstable angina	76	0.41	143	0.77	0.53 (0.40–0.70)	<0.00001
Myocardial infarction, stroke, or confirmed death from cardiovascular causes	83	0.45	157	0.85	0.53 (0.40–0.69)	<0.00001
Death from any cause						
Death on known date	190	0.96	235	1.19	0.81 (0.67–0.98)	0.03
Any death	198	1.00	247	1.25	0.80 (0.67–0.97)	0.02

## Quelles sont les propositions exactes concernant l'intoxication tabagique?

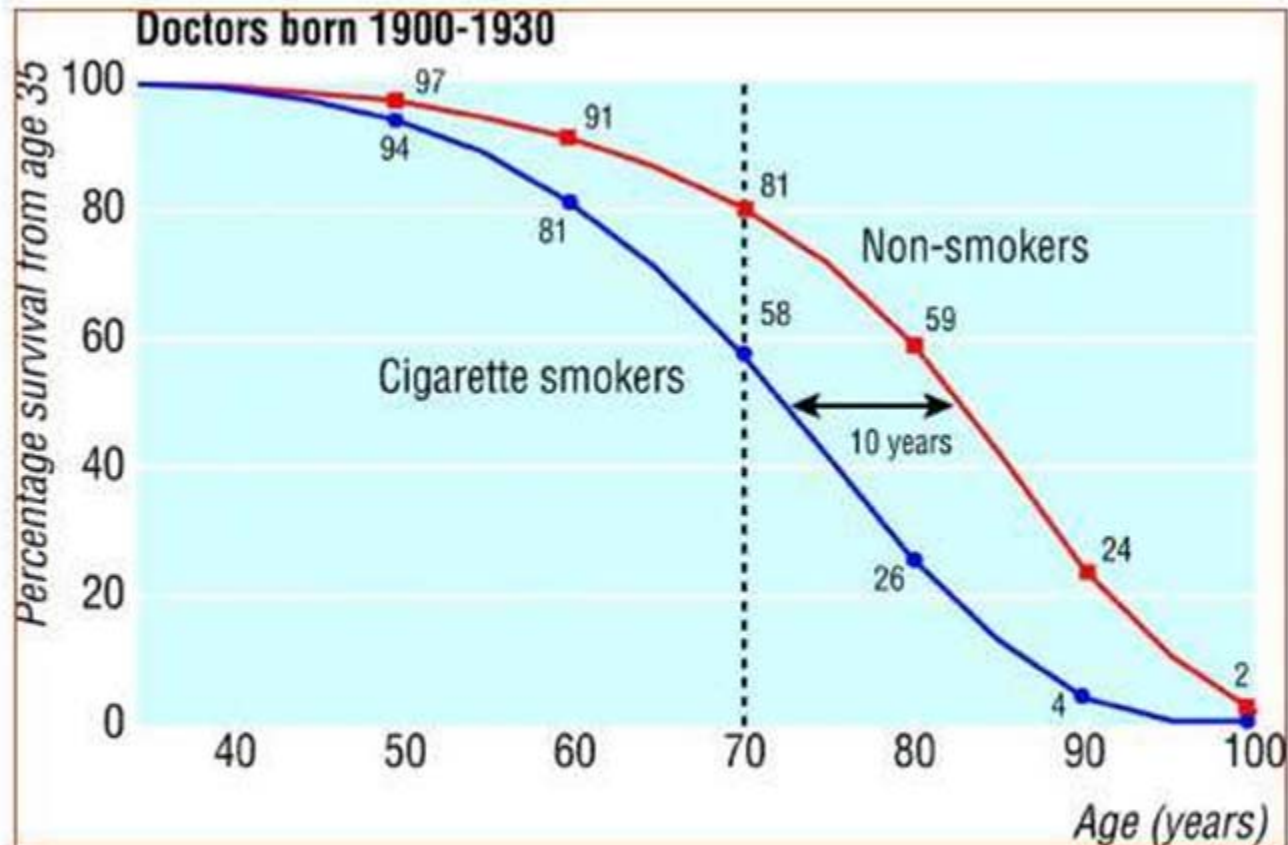
- Si on a déjà fait un IDM, la poursuite du tabac augmente le risque de décès de 50 %
- Si on a déjà fait un IDM l'arrêt du tabac diminue le risque à partir de la 3<sup>e</sup> année
- sur une étude de population, le tabagisme diminue l'espérance de vie d'environ 5 ans
- sur une étude de population, le tabagisme diminue l'espérance de vie d'environ 10 ans

**VOTE**

# Sevrage tabagique et prévention des maladies cardiovasculaires

- Poursuite du tabagisme : multiplication du risque de décès par 1,5 à 2,5
- Sevrage tabagique entraîne un bénéfice important et précoce
- En prévention primaire, 2 à 3 ans après le sevrage, le risque coronarien ne diffère plus significativement de celui des non fumeurs.
- En prévention secondaire: diminution de 50% environ du risque de récurrence d'infarctus dès la première année de sevrage (rejoint en quelques années le risque des non fumeurs)

# Le traitement est simple : arrêt total et définitif du tabagisme



Le tabac réduit l'espérance de vie d'environ dix ans

## Dans l'étude Oncovih, les cancers non classant SIDA :

- surviennent à un âge moyen de 47 ans ?
- surviennent à un âge moyen de 55 ans ?
- le cancer du colon fait partie des 3 plus fréquents ?
- le cancer de la prostate fait partie des 3 plus fréquents ?
- le cancer du poumon fait partie des 3 plus fréquents ?

**VOTE**

# Cancers et VIH

- Etude Oncovih
- Cancers classant SIDA : LMNH, Kaposi, KC du col
  - Dépendant immunosuppression et du contrôle virologique
- Cancers non classant SIDA :
  - Poumon, Foie, Sein, Hodgkin
  - Age moyen au diagnostic : 47 ans soit presque 10 ans de moins que population générale !!
  - 2/3 contrôlés sur le plan virologique ; CD4 moyens : 350

## Comment allez-vous faire pour diminuer l'inflammation chronique, source de notre vieillissement ?

- Je me mets au sport dès ce jour
- Je me mets sous statine
- Je me lance dans une stratégie de restriction calorique
- Je prends de l'aspirine
- J'arrête le tabac et la cocaïne

**VOTE**