

Caractéristiques du vieillissement tissulaires et moléculaires au cours de l'infection à VIH : Revue de littérature**Tissue and molecular features of aging in HIV infection****Issa AR^{1,2}, Guindo I^{3£}, Kolou M^{1,2}, Sako N^{4£}, Fofana DB⁵, Nadjir KL^{2,6}, Dossim S², Nyasenu TY², Ekouevi DK⁷, Dagnra AY^{1,2}, Prince-David M^{1,2}, Salou M¹.**¹ Laboratoire de Microbiologie, CHU Sylvanus Olympio Lomé (Togo)² Laboratoire de biologie moléculaire et d'Immunologie, Faculté des Science de la Santé (Togo)³ Service de Bactériologie-Virologie, INRSP, Bamako, Mali⁴ INSERM, U976, Paris Diderot Université, Sorbonne Paris Cité, UMRS 976, Paris, France⁵ Faculté de Médecine et d'odontostomatologie, USTTB, Bamako, Mali⁶ Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé (Togo)⁷ Département de Santé Publique, Université de Lomé, Lomé, Togo.

£ équivalent dans la contribution dans le travail

Auteur correspondant : Dr Abdul-Raouf Sabi Issa, Assistant en Biologie Générale à la faculté des Sciences de la santé Lomé **Email :** issaraouf@yahoo.fr**Résumé :**

La grande accessibilité de la thérapie antirétrovirale pour tous patients vivant avec le VIH (PVVIH) a transformé de façon radicale la qualité de vie de ces patients et augmenté leur espérance de vie. Cependant, malgré ces données optimistes, certaines préoccupations liées à l'impossible éradication complète des formes latentes du virus intégrés dans le génome de l'hôte demeurent. En effet, aucun traitement capable de guérir l'infection au VIH n'existe, et bien que l'état du système immunitaire s'améliore sous l'effet du traitement, celui-ci n'est jamais complètement restauré. Alors que ni les effets liés à la persistance du virus, ni les effets secondaires des traitements sur l'organisme à long terme restent débattus, des modifications fonctionnelles associées au vieillissement prématuré sont de plus en plus observées et décrites chez les PVVIH ces dernières années. Ainsi, les dysfonctionnements cardio-vasculaires, les lésions cérébrales, une hyperactivité immunitaire ou les cancers considérés comme des événements normaux chez un homme âgé sont également décrits chez les PVVIH. Cette revue fait donc l'état des lieux du vieillissement accéléré au cours de l'infection à VIH.

Mots clefs : Comorbidité, traitement, vieillissement prématuré, VIH.**Abstract**

The widespread availability of antiretroviral therapy for all patients living with HIV (PLHIV) has radically transformed their health span and increased their life expectancy these last years. However, despite these optimistic data, some concerns about the impossible complete eradication of latent forms of the virus integrated into the host genome remain. Indeed, no treatment can cure HIV infection exists, and although immune system state is improving under treatment, it is never completely restored. While neither the effects related to the persistence of the virus or the side effects of treatments on long-term effect on the body is discussed, functional changes associated with premature aging are increasingly observed and described in HIVIP recent years. Thus, cardiovascular dysfunction, brain damage, immune hyperactivity or cancer considered as normal events in an elderly man it is also described in HIVIP. So this review is a detailed update on the condition of HIV infection accelerated aging.

Keywords: Comorbidity, treatment, premature aging, HIV.

Plan

Introduction

Manifestations du vieillissement au cours de l'infection VIH

Causes du vieillissement prématuré chez les PVVIH

Facteurs de risque du vieillissement prématuré

Mécanismes du vieillissement prématuré au cours de l'infection VIH

Introduction

L'accessibilité aux antirétroviraux a permis d'améliorer considérablement l'espérance de vie des PVVIH. Les maladies cardiovasculaires, les lésions cérébrales, l'hyperactivité du système immunitaire et le cancer, considérés comme des événements normaux chez un homme âgé, sont également décrits chez les PVVIH âgées de moins de 50 ans [1]. C'est pourquoi, quand bien même que les PVVIH reçoivent un traitement efficace, elles sont généralement plus susceptibles de mourir plus jeunes que les personnes non infectées à cause de l'augmentation des comorbidités [1]. Ainsi, par exemple alors que la prévalence de schizophrénie chez les personnes non infectées est de 28%, cette prévalence est de 39% chez les PVVIH ($P > 0,01$) [1]. Quelles sont les causes du vieillissement prématuré lié à l'infection au VIH ? Quelles sont les caractéristiques tissulaires et moléculaires du vieillissement chez les PVVIH ? Ce sont les questions auxquelles nous tenterons de répondre dans cet article.

1. Manifestations du vieillissement au cours de l'infection VIH

Le vieillissement est un processus moléculaires et cellulaires inéluctable qui touche l'organisme et ses fonctions dans

leur ensemble. C'est un processus ubiquitaire qui atteint toutes les cellules, les tissus et les organes, sans exception. Nos différents organes vieillissent avec des particularités propres. Les vaisseaux deviennent rigides, le cœur est envahi par la fibrose; le cerveau subit la dégénérescence neurofibrillaire avec apparition des plaques séniles, la rétine est touchée par la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le fonctionnement rénal décline avec la diminution de la filtration glomérulaire, les défenses immunitaires s'amenuisent, la fréquence des cancers augmente avec l'âge [2]. Cependant, chez certaines personnes ou dans certaines conditions pathologiques comme au cours de l'infection VIH, les manifestations liées au vieillissement apparaissent plus tôt pour des raisons liées à l'infection virale elle-même et son traitement, on parle de vieillissement prématuré. Celui-ci se caractérise par une augmentation des comorbidités chez les patients vivants avec le VIH.

Ces dernières décennies le nombre d'études sur la relation entre infection au VIH et vieillissement a plus que triplé, démontrant l'importance de cette infection dans ce processus (Figure 1).

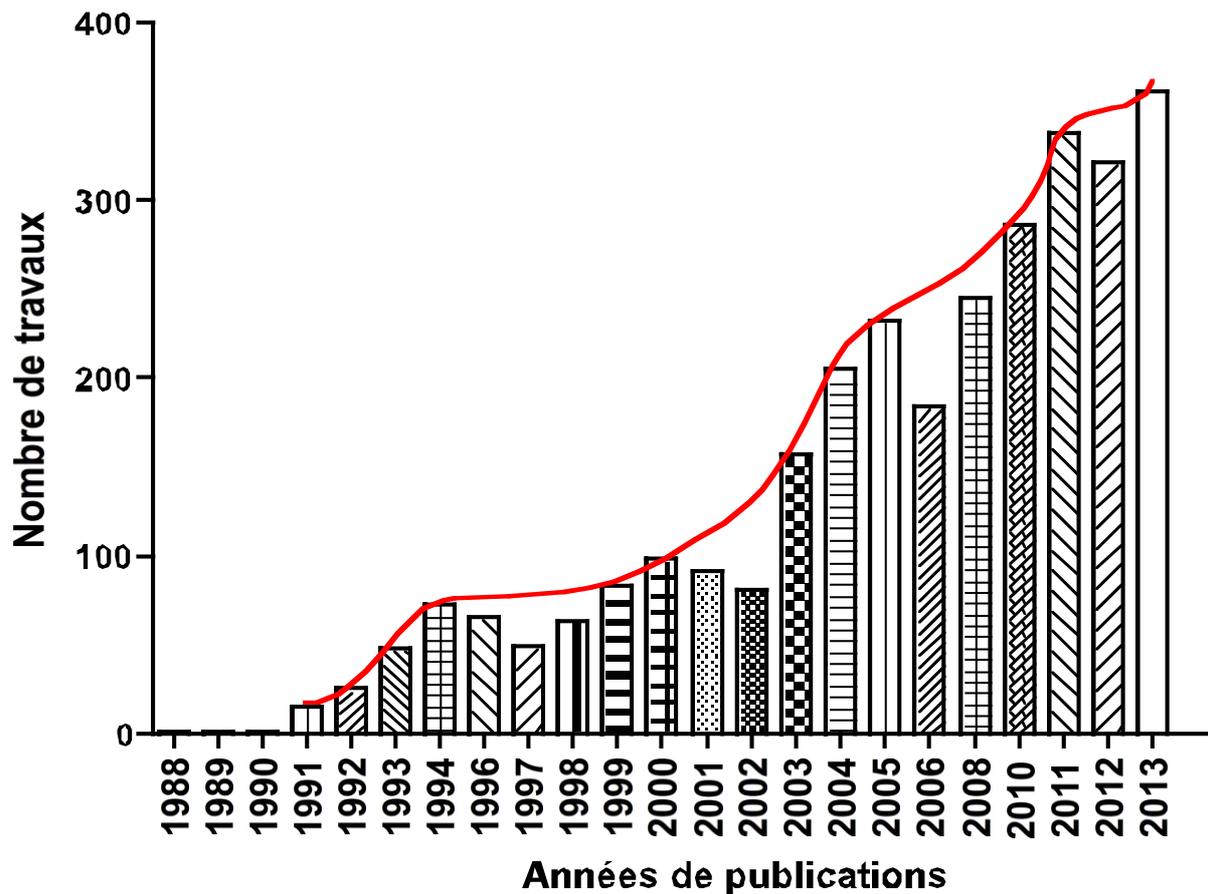


Figure 1 : Evolution des études sur la comorbidité au cours chez les PVVIH.

Le vieillissement prématuré chez le PVVIH se manifeste par une détérioration des organes avec une gravité plus ou moins variable (Figure 2). Des travaux comparatifs sur l'état de santé des personnes non infectées par le VIH et les PVVIH séropositives de moins de 40 ans ont montré que l'infection au VIH est associée à une augmentation de la tension

artérielle qui devient supérieure à la normale. L'infection au VIH augmenterait les taux de comorbidités notamment les maladies cardiovasculaires entraînant la crise cardiaque et l'accident vasculo-cérébral (AVC), l'ostéoporose et les lésions rénales [1]. En somme avec l'infection au VIH, c'était comme si les PVVIH avaient vieilli d'au moins 10 ans.

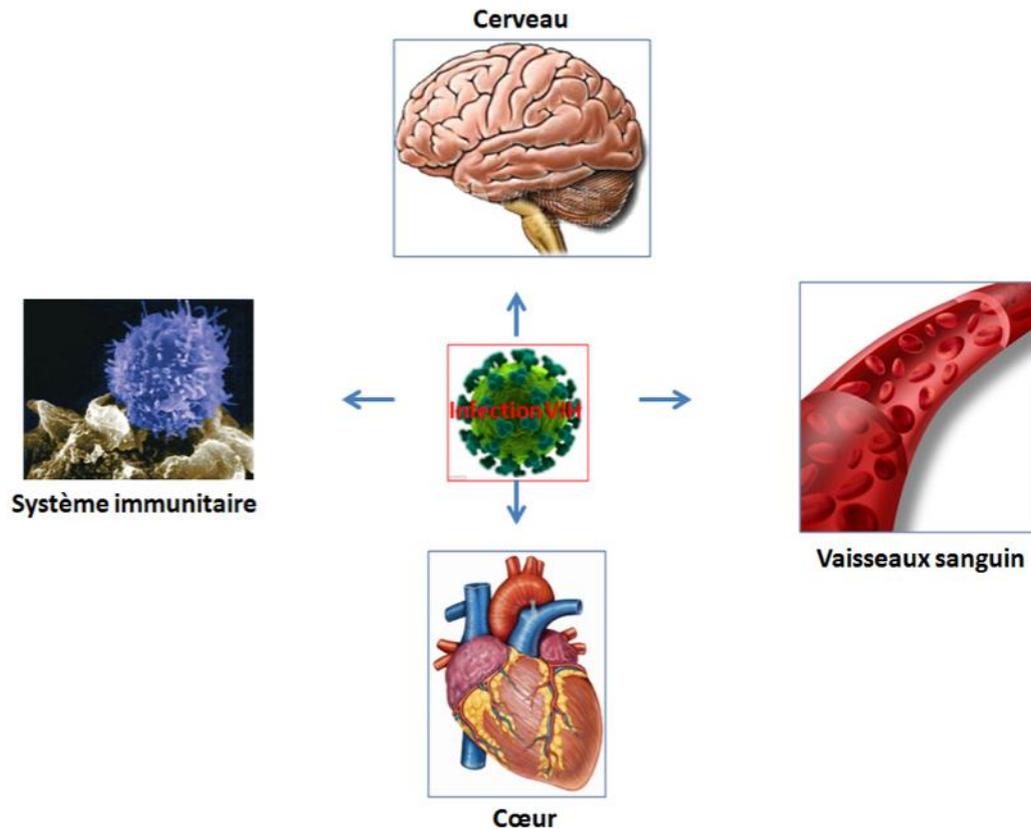


Figure 2 : Principaux organes ou tissus atteints au cours de l'infection VIH. Le cerveau, le cœur, le système immunitaire ainsi que les vaisseaux font partie des tissus les plus affectés chez les PVVIH sous traitement.

2. Causes du vieillissement prématuré chez les PVVIH

Les raisons du vieillissement prématuré chez les PVVIH sont multiples et seraient liés à :

- La présence continue du virus latent qui n'est pas complètement éradiquée malgré le traitement aux antirétroviraux (ARVs),
- Les effets secondaires du traitement ARVs,
- La forte prévalence des facteurs de risque classiques de vieillissement mal saine que sont entre autre le tabagisme et l'alcoolisme.

En effet, les ARVs constituent une source non négligeable de radicaux car ils agissent sur la mitochondrie en entraînant le dysfonctionnement de cette dernière. Le stress oxydatif induit suite au dysfonctionnement de la mitochondrie va à son tour augmenter la prolifération du

virus, qui en se multipliant, épuise les défenses antioxydants de la cellule hôte. De nombreuses maladies qui définissent les manifestations cliniques de l'infection au VIH (SIDA) : infections fongiques des poumons, des membranes muqueuses, du cerveau et des intestins et la dégénérescence des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Sarcome de Kaposi – KS) sont les résultats d'une production continue de monoxyde d'azote (NO) et d'autres dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) dans les cellules immunitaires et les autres cellules.

- ### 3. Facteurs de risque du vieillissement prématuré
- Sur un terrain VIH positif, certains facteurs favorisent l'apparition précoce des signes du vieillissement. Il s'agit des facteurs comme :

- L'âge : D'une manière générale, l'avancée en âge augmente l'usure de la plupart des organes.
- Nadir du compte de CD4+ (taux de CD4+ le plus faible documenté) inférieur à 200 cellules : Un taux de CD4+ faible est la conséquence ou la cause de la multiplication virale. C'est un facteur déterminant qui favorise la détérioration des organes.
- Les ARVs : Les ARVs ainsi que la durée de leur prise ont des conséquences moléculaires et cellulaires délétères qui sont à l'origine de certaines maladies qui ne s'observent que chez le sujet vieux. Tous ces facteurs de risque augmentent les comorbidités de l'infection au VIH [3].

4. Mécanismes du vieillissement prématuré au cours de l'infection VIH

Le vieillissement prématuré chez les PVVIH qui se traduit au niveau physiopathologique par la fréquence des maladies dites du vieillissement est lié aux modifications délétères au niveau

moléculaire et cellulaire se manifestant sous plusieurs mécanismes.

4.1. Epuisement des défenses antioxydantes

Le VIH utilise les antioxydants (AO) pour sa réplication, et les thérapies antivirales sont également consommatrices d'AO utilisé pour leur détoxification, tout ceci diminue la capacité de l'organisme à contrôler le niveau de radicaux libre, ceci entraîne une surabondance de radicaux libres et un état de stress oxydatif aggravé. Inversement, le stress oxydatif favorise à son tour la réplication du VIH et le virus, à son tour, épuise l'arsenal de défenses antioxydantes, d'où des carences de plus en plus graves en antioxydants qui affaiblissent les défenses naturelles de l'organisme [4]. Ce cercle vicieux infernal sature et ramollit les mitochondries aboutissant à un vieillissement prématuré du corps (Figure 3).

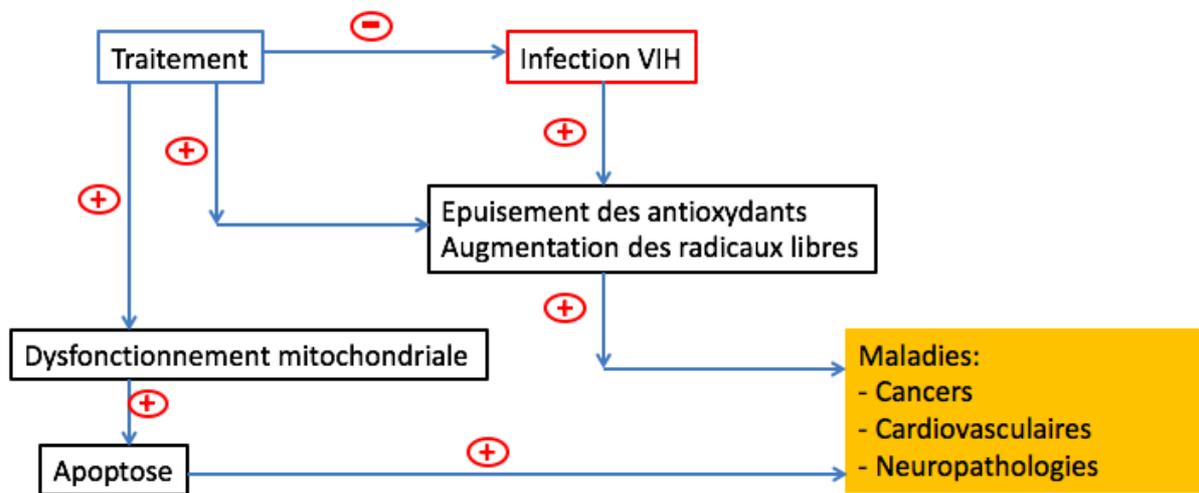


Figure 3 : Effets moléculaires et cellulaires du VIH et de son traitement ARVs. (-) voie d'inhibition, (+) voie d'activation.

Il se pose alors des défis supplémentaires pour un meilleur suivi des PVVIH et dans le traitement préventif pour les PVVIH. Ainsi, dans le traitement anti-VIH il y a beaucoup de paramètres à tenir en compte tel que la biologie moléculaire afin de trouver les meilleures façons de dispenser les soins aux patients atteints du VIH.

4.2. Dysfonctionnement mitochondrial

Les inhibiteurs nucléosidiques utilisés pour inhiber l'activité de la transcriptase inverse du VIH, (enzyme responsable de la

synthèse de l'ADN viral) outre leur effet sur le virus, ces molécules inhibent également la synthèse de l'ADN mitochondrial (ADNmt) surtout la

polymérase gamma mitochondriale (Figure 3). Cette inhibition entraînant la diminution des mitochondries a pour conséquence dans un premier temps, un déficit de production d'énergie, une augmentation des radicaux libres et une accumulation d'acide lactique chez les PVVIH. Ces cascades d'évènements seront suivies dans un second temps, de la mort cellulaire programmée ou apoptose.

Cependant, les effets délétères du traitement ARVs sur les mitochondries ainsi que les conséquences qui s'en suivent varient suivant le type d'ARVs et suivant le terrain. La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) comme l'azidovudine (AZV) entraîne des myopathies, des cardiomyopathies, de la stéatose du foie, des pancréatites et de l'acidose lactique. Quant aux inhibiteurs de la protéase, ils entraînent un surmenage des mitochondries à l'origine de lipodystrophie et de troubles métaboliques. Ainsi, il est possible d'avoir chez un PVVIH âgée de 35 ans le cœur fatigué comme à 70 ans, un foie torpillé comme un alcoolique, un diabète, un cancer, des maladies cardiovasculaires. Prise ensemble, ces troubles dus au dysfonctionnement de la mitochondrie suite aux traitements ARVs ressemble à un vieillissement prématuré ou à une usure du corps ou de certaines parties du corps par le VIH et par les antiviraux [5].

4.3. Vieillesse des acteurs du système immunitaire

4.3.1. Cellules de l'immunité

L'activation de la réponse immunitaire est une réaction normale à l'infection. Cependant, il est décrit une hyperactivation du système immunitaire au cours de l'infection au VIH même chez les patients traités. Une fois l'infection maîtrisée, l'activation du système immunitaire se calme. Toutefois, comme l'infection au VIH n'est jamais complètement éliminée, le système immunitaire reste continuellement activé. Puisque les cellules

immunitaires se déplacent un peu partout dans le corps et se logent dans nombre d'organes et de tissus, l'activation prolongée du système immunitaire semble nuire à la santé et au fonctionnement de plusieurs de ces organes et tissus [6].

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus dont les ganglions lymphatiques et le sang. Dans ces tissus, le VIH a pour principales cellules cibles les cellules immunitaires notamment les LT CD4 et les monocytes/macrophages. Ces cellules immunitaires participent à l'entretien du cycle viral et à l'infektivité des virions. Cependant, certaines protéines (Tat, Nef, Vpr, et gp120) du VIH sécrétées par les cellules immunitaires infectées vont induire des effets délétères sur des cellules voisines non infectées, c'est effet nommé « *bystander* » ou effet spectateur. Par exemple, c'est cet effet, qui explique le fait que la déplétion des LT CD4 soit supérieure au nombre de lymphocytes réellement infectés [7-10].

Parmi les effets des protéines du VIH non directement liés à leur impact dans le cycle viral se trouvent l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'autophagie, l'augmentation du stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondriale (Figure 4).

La *silent information regulator 1* (SIRT1) est une protéine de la famille des sirtuines qui intervient dans la réaction immunitaire, le processus inflammatoire et dans la sénescence cellulaire. Il s'avère qu'il existe un lien direct entre l'infection de VIH et la SIRT1 [11, 12]. Comme une voiture, dont le moteur s'use rapidement en cas d'utilisation trop forte, l'hyperactivation du système immunitaire sur une longue période entraîne une activation constante des lymphocytes T, qui finissent par devenir sénescents. La protéine du VIH TAT par exemple bloque directement la SIRT1 qui amortit normalement l'activité des lymphocytes T en inhibant une protéine appelée NF-kappa B [12].

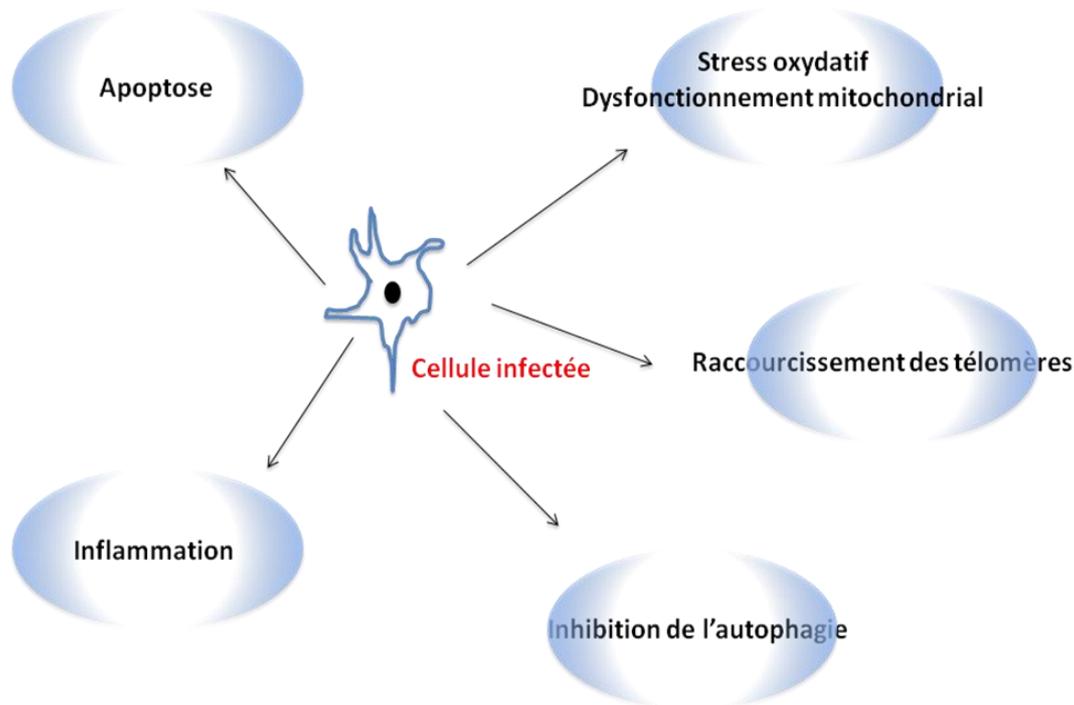


Figure 4 : Mécanismes cellulaires à l'origine au cours de l'infection au VIH à l'origine du dysfonctionnement système immunitaire.

Ainsi, en bloquant la SIRT1, la protéine TAT désinhibe la NF-kappa B, et provoque une hyperactivité des lymphocytes T. Un niveau élevé de NF-kappa B entraîne également une cascade d'activation dans les cellules qui est souvent vu dans les tissus vieillissements. Lorsque les cellules du système immunitaire sont épuisées, ils ne meurent pas nécessairement, mais ils peuvent perdre leur capacité à se répliquer et pire, ils peuvent commencer sécréter des cytokines de manière incontrôlée, provoquant des dommages collatéraux et un état d'inflammation chronique délétère. Un télomère est une région hautement répétitive, d'ADN à l'extrémité d'un chromosome qui raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress. Des études ont montré que des télomères courts sont observés dans les cellules immunitaires sénescents et associés à un risque plus élevé de maladies liées à l'âge [13]. En effet, les premières études suggèrent que les télomères sont plus courts dans les lymphocytes des PVVIH. Ce qui montre un état vieillissant de ces cellules

immunitaires et reflète l'activation chronique des lymphocytes T. De plus, les chercheurs avancent l'hypothèse selon laquelle les ARVs notamment les analogues nucléosidiques pourrait interférer avec l'activité de la télomérase (enzymes transcriptases inverses spécialisées, assurent la synthèse et la croissance des télomères) et empêcher un renouvellement des télomères [14, 15]. Le traitement peut donc contribuer à vieillissement cellulaire précoce.

Inflammation

Une inflammation chronique a été décrite chez les PVVIH [12,16]. En effet, plusieurs marqueurs moléculaires de l'inflammation ont été recensés, et ces marqueurs sont connus pour entrainer un vieillissement prématuré car lié à la survenue des comorbidités. Certains de ces marqueurs de l'inflammation fréquemment observés au cours du vieillissement normal ont été décrits également dans l'infection à VIH. La présence de ces marqueurs serait due soit au VIH lui-même ou à une autre co-infection chronique soit au traitement. Les marqueurs de l'inflammation peuvent

être aggravante et conduire à la détérioration rapide de l'état de santé du patient infecté par le VIH.

Comme chez les personnes âgées, les PVVIH sont susceptibles d'avoir des niveaux anormalement élevés de molécules ou de cellules spécifiques de l'inflammation. En effet, des niveaux élevés de cytokines comme l'interleukine-6 (IL-6), l'IL-1-β ou le tumor necrosis factor-α (TNF-α), normalement observé chez les personnes âgées est également observé chez les PVVIH [12, 16].

Ce processus inflammatoire lié à l'infection au VIH accélère aussi le vieillissement des vaisseaux sanguins et le risque des maladies cardio-vasculaires. Ainsi, il serait justifié d'ajouter un traitement anti-inflammatoire (statines et aspirine) dans le suivi thérapeutique des PVVIH afin de ralentir le vieillissement prématuré.

L'inflammation et l'hyperactivation immunitaire sont des éléments majeurs associés à la survenue des comorbidités chez les PVVIH traitées ou non [17](Figure 5

).

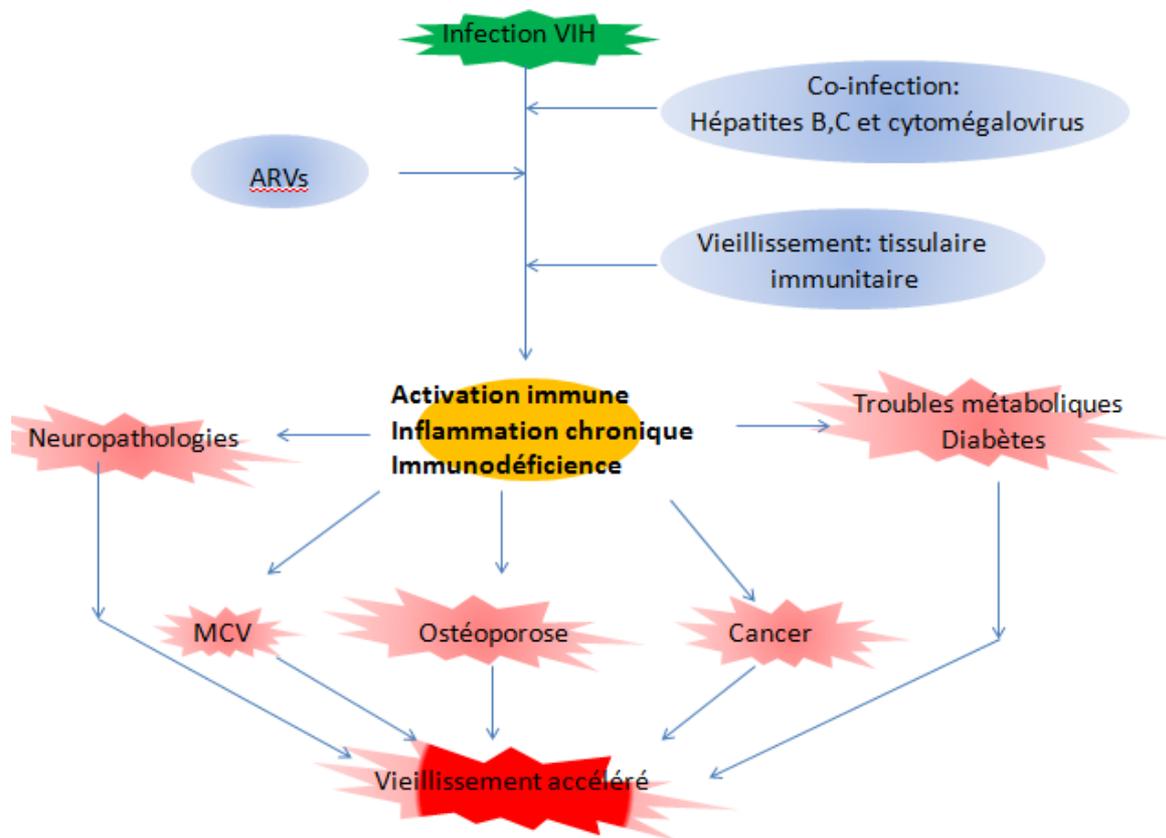


Figure 5 : Tableau récapitulatif des effets de l'infection au VIH et de son traitement sur le vieillissement prématuré. L'infection au VIH associée à certains acteurs (bleu) dont elle favorise l'avènement, entraîne un dysfonctionnement du système immunitaire (jaune). Ce dysfonctionnement sera l'élément central de la survenue des comorbidités (rose).

En effet, chez les PVVIH non traités, il est décrit une réplication virale chronique, une déficience immunitaire qui augmente la vulnérabilité aux co-infections, une translocation bactérienne intestinale,

mécanismes également impliqués dans l'inflammation chronique observée chez les personnes âgées saines [18-20]. Même si les traitements anti-VIH permettent de réduire grandement la charge virale dans le

sang, le VIH continue de se répliquer en faible quantité dans les ganglions et les tissus lymphatiques, et de libérer les protéines viraux capables d'agir sur les cellules de proximité et participer à l'activation immunitaire, donc le vieillissement immunitaire précoce reste inéluctable [6].

4.4. Ostéoporose

La maladie métabolique des os est l'un des troubles endocriniens les plus courants des personnes vivant avec le VIH. Ce trouble serait responsable de la faible densité de minéralisation osseuse (DMO) et des fractures osseuses plus fréquentes dans les populations de PVVIH par rapport à la population générale. Elle est l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité dans cette population [21]. Le dépistage du risque de fractures ostéoporotiques est recommandé pour de nombreuses personnes vivant avec le VIH.

4.5. Maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) qui affectent la santé du cœur et des vaisseaux sanguins, et qui peuvent entraîner crises cardiaques et accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des affections souvent réservées aux personnes âgées. Cependant, les résultats préliminaires de récentes recherches révèlent que l'infection par le VIH accroît le risque de MCV, notamment de crises cardiaques et d'AVC, et ce, même chez les personnes relativement jeunes. Les maladies cardiovasculaires sont maintenant la deuxième cause la plus fréquente de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH [22].

La survenue de ces maladies est due à la fois VIH lui-même et à l'inflammation qu'il induit [17](Figure 5). En effet, la réplication continue du VIH dans la cellule hôte a pour effet de maintenir le système immunitaire dans un état permanent d'inflammation. Cette inflammation persistante à long terme entraîne la libération de médiateurs chimiques appelés cytokines. Ces derniers exercent leurs effets néfastes sur l'organisme en

dégradant les cellules et les tissus de l'organisme.

De plus, les personnes qui interrompent leur thérapie antirétrovirale s'exposeraient à un risque considérablement accru de crises cardiaques et d'AVC car cette interruption favorise la multiplication du virus. Cependant, même dans le contexte d'une charge virale basse ou indétectable, une inflammation de faible degré déclenchée par l'infection à VIH peut continuer d'affecter lentement les organes et les vaisseaux sanguins, bien qu'à une intensité nettement moindre et augmenter le risque de MCV chez les PVVIH.

Outre, le VIH qui peut entraîner les MCV, certains médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH ou d'autres complications chez les PVVIH peuvent entraîner une élévation des taux sanguins de lipide (lipidémie). Les ARVs sont à l'origine de la production des radicaux (comme décrit plus haut), et que plus il y a de radicaux libres, plus il y a de molécules oxydées qui ne peuvent plus remplir leurs fonctions. Ces molécules encombrant les cellules de l'organisme sous forme de déchets nocifs et c'est le cas du mauvais cholestérol LDL, qui épaissit la paroi artérielle dans l'artériosclérose. Ainsi, des taux anormaux de lipides, tels que les triglycérides et le cholestérol, plus particulièrement le mauvais cholestérol (LDL-C) et des taux faibles du bon cholestérol (HDL-C), augmentent le risque de MCV en tapissant la lumière des vaisseaux [17]. Une surveillance régulière des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides peut s'avérer donc utile pour un suivi efficace des PVVIH.

4.6. Cancers

L'avènement des cancers chez les PVVIH est principalement lié à l'état immunologique de ces dernières (Figure 4). Les patients atteints du VIH/SIDA sont plus exposés aux cancers notamment le sarcome de Kaposi (cancer des vaisseaux sanguins cutanés et des muqueuses de la bouche, du nez et de l'anus), lymphomes (cancer du système lymphatique), cancer

du col de l'utérus, cancer du poumon, cancer du foie [23].

Une infection par le VIH affaiblit le système immunitaire. Dès lors, l'organisme peut moins bien détruire les cellules cancéreuses et moins bien lutter contre les infections susceptibles de provoquer le cancer.

Mais, le VIH peut ne pas être la cause directe de cancer mais favorise la maladie. Des chiffres études montrent que le mode de vie des personnes atteintes du VIH comporte davantage de facteurs de risque. Les personnes séropositives outre le risque de co-infection avec les virus de l'hépatite (en particulier le HCV) fument et boivent généralement plus que la moyenne et ce comportement pèse plus lourd en raison de leur système immunitaire affaibli. Ce comportement présente en soi un risque accru de cancer du poumon et du foie. C'est ce qui explique par exemple l'incidence plus élevée de cancer du foie chez les personnes infectées par le VIH. Par conséquent, les PVVIH devraient connaître leur statut de l'hépatite. Si des tests sanguins montrent qu'elles ont déjà été infectées par le VHB ou le VHC, ils doivent donc absolument éviter de fumer et de boire l'alcool à l'excès [24].

En cas d'infection au VIH le traitement contre le cancer doit ainsi prendre en compte le système immunitaire et la numération leucocytaire. Une chimiothérapie par exemple peut affaiblir le système immunitaire et demande donc des précautions particulières. D'où l'importance, au début d'un traitement contre le cancer, d'informer. Ceci afin de limiter le risque d'aggravation de l'infection et d'éviter d'autres affections médicales.

4.7. Neuropathologies

Le cerveau figure parmi les organes subissent des dommages lorsque l'infection au VIH est présente depuis longtemps, le vieillissement du cerveau s'accélère de manière considérable chez certaines PVVIH. L'analyse autopsique de PVVIH a montré de modifications nettes, à

la fois quantitatives et qualitatives, des lésions neuropathologiques liées au VIH, après l'introduction des multithérapies [25].

Des études antérieures suggère une présence latente du VIH est dans le système nerveux central [26-28]. En effet, il a été proposé qu'en raison de la faible pénétration des ARVs dans le SNC [29, 30], des formes latentes du virus peuvent s'amplifier dans le système nerveux central, persister pendant une longue période, ce qui induit des symptômes multiples moteurs, un dysfonctionnement cognitif, et des changements de comportement dans une proportion significative chez les PVVIH [31, 32]. Ces troubles seraient liés à l'atteinte même des petites artères, qui sont des facteurs de pronostiques défavorables dans la population générale [21, 33, 34]. De plus, la migration des cellules infectées par le VIH dans le SNC est associée à un spectre de troubles neurologiques, allant de formes légères de troubles neurocognitifs associés au VIH pour la démence associée au VIH. Ces syndromes neuropsychiatriques sont associés à la pathologie neurodégénérative provoquée par la libération de protéines du virus et de cytokines par de monocytes/macrophages des conditions connues pour entraîner l'encéphalite à VIH. À la suite de traitement, les patients plus efficaces combinés antirétroviraux avec le VIH vivent plus longtemps et donc la fréquence de maladies neurologies a considérablement augmentée, ce qui entraîne un chevauchement entre la pathologie neurodégénérative associée au VIH et celle liée au vieillissement.

Les mécanismes par lesquels le VIH conduit à la neurodégénérescence comprennent : l'augmentation du flux de calcium, l'excitotoxicité, les anomalies de signalisation, le stress oxydatif et le déficit d'autophagie (Figure 6). A ces dysfonctionnements s'ajoutent des défauts dans le traitement et le transport de facteurs neurotrophiques tels que les facteurs de croissance des fibroblastes

(FGF), les facteurs de croissance neuronale (NGF) et les facteurs de croissance dérivé du cerveau (BDNF) qui joueraient également un rôle. Ainsi, les travaux de Jerel Fields et al montrent ont décrit des

disparités des niveaux de facteurs neurotrophiques du cerveau qui peuvent être aggravés chez les patients VIH de plus de 50 ans [25].

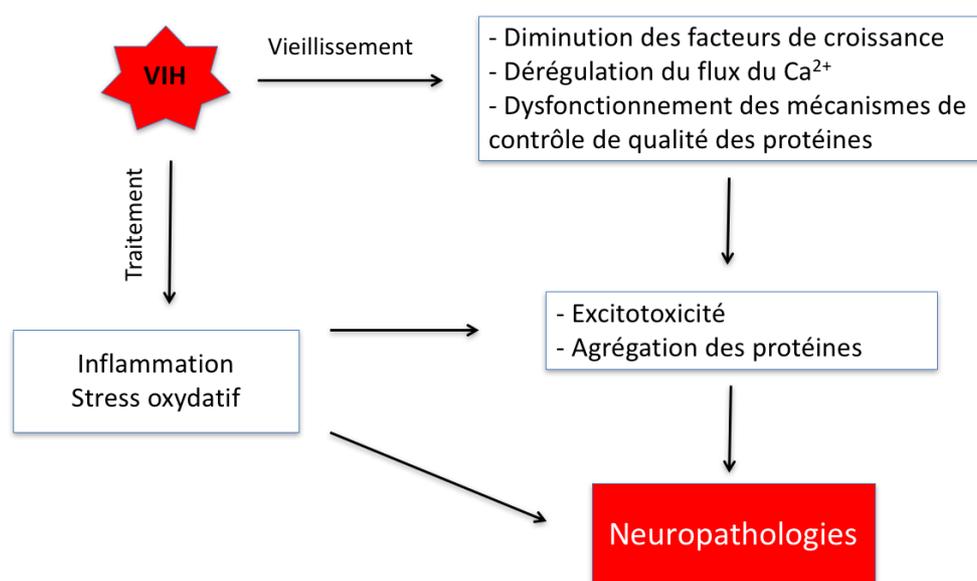


Figure 6 : Mécanismes de neuropathologies chez les PVVIH chez les PVVIH de moins de 50 ans. L'infection au VIH exacerbe les processus de dysfonctionnement cellulaire au cours du vieillissement à l'origine des neuropathologies. L'inflammation et le stress oxydatif liés au virus lui-même et au traitement peuvent également provoquer maladies neurologiques accrue chez les PVVIH.

Des études ont relaté une réduction significative du débit sanguin dans le cerveau des PVVIH, indépendamment de leur âge ou de l'observance du traitement anti-VIH. L'effet de l'infection au VIH sur le cerveau équivalait à une augmentation de 21 ans de l'âge du cerveau.

Par ailleurs, peu importe leur âge ou le recours à un traitement anti-VIH une réduction du taux d'oxygène dans le sang cérébral est également décrite chez les PVVIH. En effet, le taux d'oxygène dans le sang cérébral des séropositifs peu importe leur âge était comparable à ce qui s'observe chez les personnes âgées [6].

Les AVC seraient 7 fois plus fréquents chez les PVVIH, avec une mortalité plus

élevée que chez les sujets non infectés par le VIH. Les données de la littérature même si limitées montrent que l'âge médian des AVC surviendrait plus de 20 ans chez les PV VIH avant la population générale. Ces données montrent donc que chez les PVVIH plus fréquemment atteinte d'athérosclérose et de troubles cognitifs, une meilleure connaissance des AVC, de leur physiopathologie et de leur pronostic reste nécessaire dans cette population infectée par un virus neurotrope [33].

Conclusion

Ce ramassé de données sur le vieillissement prématuré chez les PVVIH a le mérite de soulever une question, celle du traitement précoce (HAART) et du

traitement à long terme. Cette problématique pourrait non seulement conduire à une sélection des résistances mais surtout à un vieillissement rapide qui se caractérise par des complications cliniques liées de l'augmentation des comorbidités. Cependant pour un meilleur traitement outre certains comportements bien connus pour ralentir le vieillissement tels que l'exercice, l'adaptation d'un régime et l'évitement des facteurs de risque traditionnels, comme l'obésité, il serait important de tenir compte des paramètres du vieillissement. Tous ceux-ci qu'en bien qu'importants pour tout le monde, l'est beaucoup plus pour les PVVIH, étant donné le risque élevé de vieillissement prématuré et de maladies associées.

De plus, en raison de l'évolution des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la thérapeutique doit être adaptée à l'âge ce qui voudrait dire que dans un contexte de vieillissement prématuré comme chez les PVVIH, ces mêmes dispositions doivent être observées afin de permettre un traitement adéquat et efficace.

Conflits d'intérêts

Aucuns conflits d'intérêts

Références

1. **Goulet JL, Fultz SL, Rimland D et al.** Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis.* 2007;45:1593-1601.
2. **Gall J-YL.** Biologie du vieillissement. *Bull Acad Natle Méd.* 2009;2:365-404.
3. **Guaraldi G.** CD4+ nadir and antiretroviral exposure predict premature polyopathy onset. Program and abstracts of the 12th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Comorbidities in HIV, Abstract 11. 4-6 November 2010
4. **European AIDS Clinical Society.** Comorbidities & Adverse Drug Reactions in HIV. the last 5 International Workshops. 1996-2015.
5. **Fischer H.** Toxicité des antirétroviraux et complications métaboliques La lutte contre les lipodystrophies. *Le journal du SIDA.* 2005;177
6. **Hosein SR.** On découvre que le vieillissement du cerveau s'accélère chez certaines personnes séropositives. *Nouvelles CATIE.* 2010. <http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2010-01-13/decouvre-vieillesse-cerveau-s-accelere-chez-certaines-personnes-seropo>. Consulté le 5 janvier 2016.
7. **Oh SK, Cruikshank WW, Raina J et al.** Identification of HIV-1 envelope glycoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:251-256.
8. **Raymond AD, Campbell-Sims TC, Khan M et al.** HIV Type 1 Nef is released from infected cells in CD45[+] microvesicles and is present in the plasma of HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011;27:167-178.
9. **Moon HS, Yang JS.** Role of HIV Vpr as a regulator of apoptosis and an effector on bystander cells. *Mol Cells.* 2006;21:7-20.
10. **Chang HC, F. Samaniego, B. C. Nair, Ensoli LBaB.** HIV-1 Tat protein exits from cells via a leaderless secretory pathway and binds to extracellular matrix-associated heparan sulfate proteoglycans through its basic region. *AIDS.* 11:1421-1431.
11. **Thakur BK, Chandra A, Dittrich T, Welte K, Chandra P.** Inhibition of SIRT1 by HIV-1 viral protein Tat results in activation of p53 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424:245-250.
12. **Beaupère C.** Capacité des protéines du VIH Tat et Nef et des inhibiteurs de la protéase virale à induire une sénescence des cellules souches mésenchymateuses de la moelle

- osseuse et à inhiber leur différenciation ostéoblastique. Thèse UPMC. 2014
13. **Cabut S.** Le sport retarde le vieillissement des cellules. 2010. <http://sante.lefigaro.fr/dossier/sport-sante/vertus-preventives-sport/sport-retarde-vieillesse-cellules>. Consulté le 10 novembre 2015.
 14. **Verdin P.** Nucleosome I-hypersensitive sites are associated with both long terminal repeats and with the intragenic enhancer of integrated human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* 1991;65:6790-6799.
 15. **Verdin P., Paras, Jr. C., Van Lint.** Chromatin disruption in the promoter of human immunodeficiency virus type 1 during transcriptional activation. *EMBO J.* 1993;12:3249-3259.
 16. **Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK .** Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 1991;90:154-162.
 17. **Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J.** HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med.* 2010;16:218-229.
 18. **Capeau J.** Premature aging in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients: detection, pathophysiological mechanisms and management. *Bull Acad Natl Med.* 2011;195:2013-22; discussion 2022-4.
 19. **Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP.** Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:833-842.
 20. **Vigouroux C, Bastard JP, Capeau J.** Emerging clinical issues related to management of multiorgan comorbidities and polypharmacy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:371-378.
 21. **The International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC).** Healthy Aging with HIV, 2013. <http://myhivclinic.org/healthy-aging-with-hiv>. Consulté le 17 février 2016.
 22. **The International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC).** Comorbidities and HIV, 2013. <http://myhivclinic.org/comorbidities-1>. Consulté le 17 février 2016.
 23. **Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM.** Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:59-67.
 24. **Silverberg MJ, Abrams DI.** AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:446-451.
 25. **Jerel Fields, Wilmar Dumaop Langford TD, Edward Rockenstein Masliah. E.** Role of Neurotrophic Factor Alterations in the Neurodegenerative Process in HIV Associated Neurocognitive Disorders. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014
 26. **Wiley CA, Achim CL, Christopherson C et al.** HIV mediates a productive infection of the brain. *AIDS.* 1999;13:2055-2059.
 27. **Jordan A, Bisgrove D, Verdin E.** HIV reproducibly establishes a latent infection after acute infection of T cells in vitro. *EMBO J.* 2003;22:1868-1877.
 28. **McCrossan M, Marsden M, Carnie FW et al.** An immune control model for viral replication in the CNS during presymptomatic HIV infection. *Brain.* 2006;129:503-516.
 29. **Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E et al.** Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol.* 2008;65:65-70.
 30. **Varatharajan L, Thomas SA.** The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral Res.* 2009;82:A99-109.

31. **Alexaki,A, Liu Y, Wigdahl B.** Cellular reservoirs of HIV-1 and their role in viral persistence. *Curr HIV Res* 6. 2008;6:388-400.
32. **Redel L, Le Douce V, Cherrier T et al.** HIV-1 regulation of latency in the monocyte-macrophage lineage and in CD4+ T lymphocytes. *J Leukoc Biol.* 2010;87:575-588.
33. **Moulinier Antoine Cédric L, Mikael M.** Pathologie cérébrovasculaire et infection VIH. *John Libbey Eurotext: Sang Thrombose Vaisseaux.* 2015;27:84-95.
34. **Hosein SR.** Les risques d'atteintes neurocognitives avant et après la trithérapie. *Nouvelles CATIE* . 2011.<http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2011-01-17/les-risques-atteintes-neurocognitives-avant-apres-trithérapie>. Consulté le 2 février 2016.