



Le VIH et le vieillissement : les conséquences à long terme des traitements antirétroviraux réussis

The times they are a'changin' – Bob Dylan

Chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ayant obtenu une réponse positive à leur traitement, le pronostic vital global à long terme continue d'être meilleur. Cependant, les patients âgés infectés par le VIH devront probablement faire face à toute une série de défis cliniques distincts. Dans le présent numéro de *VIH – Actualités médicales*, nous soulignons certaines des caractéristiques des patients âgés auxquels les cliniciens sont de plus en plus confrontés.

Modification du paysage clinique

La pratique clinique de la gériatrie consiste à traiter des patients âgés généralement de plus de 80 ans, atteints de troubles biopsychosociaux multiples et concomitants. Cependant, chez les patients infectés par le VIH, le terme âgé s'applique habituellement aux patients de plus de 50 ans. Les différences biologiques et cliniques de ces patients, qui représentent environ 10 % des cohortes infectées, comparativement aux patients plus jeunes, ont été reconnues à l'ère précédant le traitement antirétroviral hautement actif (HAART). En raison de l'amélioration de la morbidité associée au VIH et de l'espérance de vie associée au traitement HAART, d'ici 2015, ce groupe augmente et représentera probablement environ 50 % de tous les patients nord-américains infectés par le VIH¹. On est de plus en plus conscient que les problèmes biologiques et cliniques des patients âgés infectés par le VIH et des patients gériatriques dans la population générale se chevauchent. En fait, à certains égards, on peut considérer que les patients infectés par le VIH ont des caractéristiques d'un vieillissement accéléré¹ (tableau 1).

On considère en général qu'il existe 2 groupes de patients âgés infectés par le VIH. La plupart d'entre eux sont des réponders à long terme au traitement HAART qui ont une espérance de vie (quasi) normale et présentent significativement moins de complications liées au VIH. Le deuxième groupe comprend des personnes nouvellement infectées chez qui l'âge moyen lors de la séroconversion augmente². La fréquence relative de la transmission du VIH par différents modes diffère également chez les personnes âgées et chez les jeunes. La transmission hétérosexuelle du VIH est plus fréquente chez les personnes âgées comparativement à l'exposition au VIH par des relations sexuelles entre hommes ou par l'usage de drogues injectables³. Les fournisseurs de soins de santé et les personnes à risque doivent être correctement informés sur ces différences. Les patients âgés infectés par le VIH présentent fréquemment une maladie symptomatique du VIH ou ont un degré plus élevé d'immunosuppression. Les patients âgés ont une survie sans le syndrome de l'immunodéficience humaine (SIDA) plus courte et une mortalité accrue ainsi qu'un lourd fardeau de comorbidités associées au VIH et non associées au VIH. Mais le VIH est considéré moins fréquemment comme une cause de maladie chez eux³. Néanmoins, l'infection par le VIH évolue vers une maladie chronique gérable et des sous-populations peuvent avoir un taux de survie à long terme qui n'est pas différent de celui des populations témoins⁴. Cependant, en général, on prévoit que la survie globale des sujets de 20 ans récemment infectés (jusqu'à l'âge d'environ 60 à 65 ans) est plus courte que celle de la population générale⁵.

Immunosénescence et immunosuppression associée au VIH

Un domaine important où le VIH et le vieillissement se chevauchent est l'immunosénescence et l'immunosuppression associée au VIH. Les similitudes entre ces processus sont : un rendement thymique réduit; une numération réduite des cellules T naïves; une modification du profil des cytokines; une capacité réduite à stimuler la prolifération mitogénique; une longueur réduite des télomères dans l'ensemble de la population de cellules T (CD8)+ différenciées; une sensibilité accrue à la mort cellulaire induite par activation; une accumulation de cellules T CD4+ et CD8+ différenciées; et une sensibilité accrue aux infections courantes. Il n'y a pas d'augmentation des infections opportunistes lors du vieillissement normal contrairement aux sujets infectés par le VIH, car le VIH entraîne un degré d'immunosuppression beaucoup plus élevé⁶.

Les patients âgés infectés par le VIH ne recevant pas de traitement ont une numération moins élevée des cellules T CD (classe de différenciation) 4 lors du diagnostic initial et sont davantage susceptibles de développer le sida à une numération donnée des CD4 comparativement aux patients plus jeunes⁷. Les patients âgés ont en fait une meilleure capacité à obtenir une charge virale indétectable, probablement en raison de leur meilleure observance thérapeutique⁸. Le temps écoulé pour atteindre

Le Centre de formation médicale continue, Faculté de médecine, Université McGill, reconnaît que cette série éducative est conforme aux normes d'éducation médicale supérieure établies par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en vue du maintien de l'accréditation.

Les opinions exprimées dans cette publication ne sont pas nécessairement celles de l'Université McGill, du commanditaire de ce document éducatif, ou de l'éditeur, mais sont celles des auteurs qui se fondent sur les écrits scientifiques actuels. On a demandé aux auteurs de divulguer tout conflit d'intérêt potentiel avec le contenu de cette publication. Cette série est rendue possible grâce au soutien financier de Pfizer HIV Canada.

Par Julian Falutz, M.D., FRCPC

Recteur, Clinique métabolique VIH
et médecin principal
Division de gériatrie
Centre universitaire de santé McGill
Hôpital Général de Montréal
Montréal, Québec

Disponible sur Internet.
Veuillez visiter
vihactualitesmedicales.ca
pour télécharger des
diapositives à but éducatif
sur ce sujet.



Un programme d'Éducation
Médicale Continue de
l'Université McGill
Faculté de Médecine

<http://cme.med.mcgill.ca>

Mark A. Wainberg, Ph.D.,
Rédacteur
Directeur de la Recherche
Centre SIDA de
l'Université McGill
Montréal, Québec

Tableau 1 : Affections liées au vieillissement pouvant survenir plus précocement ou plus agressivement chez les sujets infectés par le VIH (données préliminaires jusqu'à aujourd'hui)

- Immunosénescence
- Athérosclérose
- Déminéralisation des os
- Tumeurs non liées à une infection par le VIH
- Déclin cognitif

un taux plateau de CD4 est plus long et le pic de CD4 est plus bas chez les patients âgés⁹. On ne sait pas si une réponse antivirale initialement efficace aura une durabilité similaire à celle observée chez les jeunes patients. Ces différences potentielles dans la réponse liées à l'âge sont cliniquement pertinentes, étant donné que le risque et le spectre des complications liées au VIH et non liées au VIH sont associés au nadir de CD4 avant le traitement HAART, à la charge virale VIH et au taux plateau de CD4¹⁰. On ne sait pas si le rétablissement fonctionnel du système immunitaire et non pas uniquement du nombre de CD4, est fonction de l'âge. En outre, il n'existe pas de données permettant de déterminer si les recommandations thérapeutiques actuelles devraient être spécifiques à l'âge.

Complications non liées au VIH

Le taux de mortalité due à un spectre limité de séquelles non associées au VIH a augmenté tout comme les complications associées au VIH ont diminué. En particulier, les complications hépatiques, rénales, malignes et cardiovasculaires/métaboliques sont plus fréquentes actuellement. Cela a été bien décrit dans la population globale infectée par le VIH, mais on ne sait pas si l'âge est un co-facteur.

Troubles hépatiques

La fonction hépatique diminue avec l'âge. Le rôle clé du foie dans le métabolisme des médicaments antirétroviraux est important, étant donné la polypharmacie existant chez les patients infectés par le VIH. Ce phénomène augmente à mesure que les patients vieillissent et utilisent des médicaments autres que des anti-VIH. L'atteinte hépatique est fréquente dans les cas d'infection par le VIH en raison de la co-infection par le *virus de l'hépatite B* (VHB) et par le VHC, ou des effets hépatotoxiques des antirétroviraux ou des anti-infectieux. Les réponses immunitaires aux antirétroviraux sont diminuées chez les patients co-infectés par l'hépatite virale. La cirrhose est plus fréquente chez les patients co-infectés par le VIH et la mortalité due à une insuffisance hépatique est plus fréquente chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VIH¹¹. En outre, le risque de carcinome hépatocellulaire est plus élevé que chez les témoins appariés en fonction de l'âge¹².

Tumeurs malignes

Les tumeurs malignes les plus courantes chez les adultes surviennent plus fréquemment chez les sujets âgés. Dans les cas d'infection par le VIH, l'immunosuppression et certaines infections sont des facteurs de risque de cancers liés au sida, incluant le sarcome de Kaposi (*herpèsvirus humain* [HVH] 8), le lymphome non hodgkinien (*virus d'Eptein-Barr* [VEB]) et le cancer du col de l'utérus (*papillomavirus humain* [PVH]). Bien que l'incidence du sarcome de Kaposi et du lymphome non hodgkinien ait diminué avant l'introduction générale du traitement HAART, elle a continué à baisser après que le traitement HAART est devenu disponible¹³. L'incidence des cancers non liés au sida dans lesquels l'immunosuppression,

l'activation du système immunitaire ou un agent infectieux éventuel jouent un rôle étiologique pourrait augmenter. Ils incluent le lymphome de Hodgkin (VEB), le cancer anal (PVH), le cancer du poumon (faible lien possible avec le PVH) et le carcinome hépatocellulaire (VHB et VHC). Cependant, l'incidence des cancers épithéliaux (p. ex. cancers du côlon, du sein, de l'ovaire et de la prostate) n'est pas plus élevée dans les cas d'infection par le VIH¹².

La prévalence du tabagisme parmi les patients infectés par le VIH est environ deux fois plus élevée que celle observée chez les sujets séronégatifs. Cela explique l'incidence plus élevée du cancer du poumon, mais l'infection par le VIH elle-même est un facteur de risque¹⁴. Certaines tumeurs malignes surviennent plus fréquemment dans d'autres états d'immunosuppression chronique, par exemple, chez les receveurs d'une greffe d'organe solide chez qui l'incidence du sarcome de Kaposi est également accrue¹⁵.

Atteinte rénale

La dysfonction rénale est un trouble dépendant de l'âge qui a une étiologie multivariée, et certaines causes sont plus fréquentes dans les cas d'infection par le VIH (p. ex. l'hypertension et la co-infection par le VHC). L'infection par le VIH est associée à certains types d'atteinte rénale et elle est partiellement attribuée à la présence des récepteurs CD4 à la surface des néphrons¹⁶. Il semble que la microalbuminurie soit plus fréquente chez les patients infectés par le VIH, ce qui suggère une dysfonction endothéliale prématurée¹⁷ avec des implications de maladies cardiovasculaires (MCV) accélérées. D'autres étiologies associées incluent des antécédents génétiques, par exemple l'insuffisance rénale terminale est plus fréquente chez les patients d'origine africaine. En outre, le patient peut développer une néphropathie liée aux antirétroviraux. Cela était un problème antérieurement avec l'indinavir, qui est actuellement rarement utilisé, mais des craintes persistent quant à la néphrotoxicité de faible grade éventuellement associée au ténofovir¹⁶.

Affections CV et métaboliques

Les complications CV et métaboliques sont des troubles interreliés ayant un impact connu sur les patients infectés par le VIH. L'âge est l'un des principaux facteurs de risque de MCV, mais plusieurs autres facteurs de risque traditionnels sont également plus fréquents chez les patients infectés par le VIH, que cela soit dû au style de vie, au VIH ou à des causes liées au traitement¹⁸. Une composante inflammatoire peut contribuer à ce risque accru¹⁹. Cela est le cas même chez les patients répondant positivement au traitement, mais cela est particulièrement vrai dans une population vieillissante chez qui la prévalence des marqueurs inflammatoires anormaux est plus élevée²¹.

Chez les patients qui n'ont pas été traités, on observe un profil lipidique distinct, c'est-à-dire un taux élevé de triglycérides (TG), un faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL), un faible taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) et un taux accru de petites particules denses de LDL. Ce profil lipidique athérogène est dû à une anomalie des processus régulateurs importants affectant le métabolisme lipidique²². En outre, ce type de dyslipidémie n'est pas unique à l'infection par le VIH, mais survient également en présence d'autres états infectieux et inflammatoires chroniques²³. L'infection par le VIH peut également contribuer à un risque accru de MCV, possiblement par la production du facteur tissulaire²⁴, ou par une interférence avec le transport inverse normal du cholestérol, contribuant ainsi aux faibles taux de HDL²⁵.

Plusieurs médicaments parmi les classes initiales d'anti-VIH (les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI], les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI] et

les inhibiteurs de la protéase [IP]) peuvent modifier les lipides. Ce sont des effets qui ne sont pas spécifiques à la classe de médicaments et le degré de dyslipidémie diffère entre les médicaments. En ce qui concerne les nouveaux ARV, le risque de dyslipidémie associée est encore à l'étude. Dans l'ensemble, conjointement à d'autres risques de MCV, la dyslipidémie peut être suffisamment significative pour que certains patients aient besoin d'un traitement hypolipidémiant. Les effets spécifiques aux médicaments sur le métabolisme intermédiaire peuvent également entraîner des anomalies de l'homéostasie glucosique chez certains patients, provoquant une augmentation de la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 (DT2) chez une importante minorité d'entre eux. En outre, des modifications bien décrites de la masse adipeuse corporelle surviennent chez ces patients. La toxicité mitochondriale des INTI (thymidine) cause l'apoptose des adipocytes périphériques et se caractérise par une lipotrophie (LA) périphérique, qui a un impact important sur la qualité de vie et l'observance médicamenteuse. Chez certains patients infectés par le VIH recevant un traitement, on a noté la formation accrue de tissu adipeux viscéral (TAV) et une lipohypertrophie (LH). Ce phénomène biologiquement complexe est associé à plusieurs IP et possiblement INNTI. Il est significatif qu'il ne soit pas pathophysiologiquement associé au développement de la LA. Un TAV accru est un facteur de risque bien connu de DT2, de MCV et de mortalité globale dans la population générale²⁶.

Des modifications de la distribution du tissu adipeux surviennent lors du vieillissement normal, telles qu'un TAV accru et la perte du tissu adipeux sous-cutané, et ces changements sont similaires à ceux survenant chez certains patients infectés par le VIH recevant un traitement²⁷. En outre, les changements associés à l'âge, par ex. l'hypogonadisme, une réduction de l'activité physique et une alimentation médiocre, peuvent également contribuer à la formation accrue de TAV. De plus, la dyslipidémie et une altération du contrôle glucosique sont plus fréquents chez les sujets âgés. Dans l'ensemble, les changements au niveau des lipides, du glucose et de la composition corporelle, qui surviennent chez certains patients infectés par le VIH recevant un traitement, sont similaires aux changements liés à l'âge.

Dans la population générale des pays industrialisés, la prévalence du syndrome métabolique (SM) augmente avec l'âge et à l'âge de 60 ans, ce facteur de risque de DT2 et de MCV approche les 40 à 50 %²⁸. Les caractéristiques du SM – un profil lipidique athérogène, des anomalies glycémiques, un TAV accru et de l'hypertension – sont des observations cliniques similaires dans les cas d'infection par le VIH traitée. Bien que l'utilité fonctionnelle d'un diagnostic de SM demeure controversée dans la population générale et la population infectée par le VIH²⁹, la prévalence des composantes individuelles augmente avec l'âge. Des études suggèrent que la prévalence du SM dans les cas d'infection par le VIH est similaire à celle chez des témoins appariés selon l'âge.

Dans l'ensemble, le risque d'infarctus du myocarde est accru chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement comparativement aux populations non infectées, en particulier chez les patients âgés infectés par le VIH³⁰. Bien que les facteurs de risque de MCV fréquents jouent un rôle aussi important chez les sujets infectés par le VIH que chez ceux qui ne sont pas infectés, une augmentation résiduelle du risque relatif de 10 % à 15 % par année comparativement aux sujets infectés par le VIH non traités peut être attribuée à certains antirétroviraux, en particulier plusieurs IP et possiblement l'abacavir. L'association variable entre les antirétroviraux et les risques de MCV permet l'individualisation des régimes HAART selon le profil de risque de MCV spécifique d'un patient, et cette évaluation est maintenant la norme des soins chez tous les patients infectés par le VIH.

Troubles osseux

Les anomalies osseuses surviennent plus fréquemment chez les patients infectés par le VIH, incluant l'ostéonécrose et une densité minérale osseuse (DMO) réduite³¹. L'utilisation de l'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) pour évaluer la composition corporelle chez les sujets infectés par le VIH a fourni des données initiales révélant que chez les hommes et les femmes infectés par le VIH, la prévalence d'une DMO réduite est accrue comparativement aux témoins³². Des études prospectives confirment que la durée de l'infection par le VIH, ainsi que les facteurs de risque plus fréquents contribuent à cette perte osseuse³³. Des études de laboratoire suggèrent que plusieurs antirétroviraux peuvent affecter la fonction des ostéoblastes et des ostéoclastes³⁴, mais la plupart des études n'impliquent pas les antirétroviraux dans la perte de la DMO³⁵.

Les anomalies hormonales qui surviennent en présence d'une infection par le VIH, incluant un faible taux de vitamine D₃, une diminution de l'activité de la 1-alpha hydroxylase et des changements dans la biologie de l'hormone parathyroïdienne, peuvent contribuer à une déminéralisation osseuse³¹. La malnutrition continue, l'hypogonadisme et un faible poids jouent également un rôle. Il est intéressant de noter que les anomalies du métabolisme de la vitamine D ont été associées récemment à des troubles métaboliques dans la population générale³⁶. Le risque absolu à court terme de fractures ostéoporotiques demeure faible, mais des données émergentes indiquent que ce risque pourrait être plus élevé que chez les témoins³⁷. On ne sait pas précisément si les femmes infectées par le VIH sont exposées à un risque plus élevé de fractures ostéoporotiques postménopausiques. En général, l'ostéoporose est sous-diagnostiquée chez les hommes âgés.

Affections gériatriques fréquentes

Les problèmes de santé fréquents chez les sujets âgés auront également un impact sur les patients vieillissants infectés par le VIH. Ces problèmes gériatriques comprennent la polypharmacie, les comorbidités médicales, les troubles neuropsychiatriques, la restriction de mobilité, l'incontinence, la fragilité, la perte d'indépendance, des relations complexes avec la famille et avec les pairs ainsi qu'une qualité de vie réduite et des problèmes liés à la mortalité.

Dysfonction cognitive

La prévalence de la maladie d'Alzheimer, la cause de démence la plus fréquente, est supérieure à 30 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans³⁸. Depuis l'introduction du traitement HAART, la démence associée au VIH, une forme de démence sub-corticale, a diminué significativement. Cependant, on craint qu'un degré moindre de déclin cognitif lié au VIH puisse persister chez les sujets âgés répondant positivement au traitement HAART³⁹, malgré la pénétration de certains antirétroviraux dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)⁴⁰. Les patients vieillissant infectés par le VIH peuvent présenter un risque particulier de développer la maladie d'Alzheimer, étant donné les nouvelles données démontrant que les facteurs de risque vasculaires peuvent jouer un rôle⁴¹.

Fragilité

La fragilité est un syndrome gériatrique ayant des caractéristiques cliniques qui comprennent une mauvaise santé en général, un risque accru de chutes, un mauvais appétit, la perte de la masse musculaire et la déminéralisation des os. La fragilité résulte de processus interreliés aux niveaux moléculaire, cellulaire et des organes/systèmes et augmente le risque d'invalidité, de dépendance, de perte d'autonomie et de mortalité. En utilisant une version modifiée d'une définition publiée de la fragilité, les chercheurs ont suggéré que

l'infection par le VIH était associée à la survenue de façon plus précoce de ce syndrome⁴², et qu'une faible numération de cellules CD4 permettait de prédire le développement de ce phénotype⁴³.

Soutien social

Les personnes âgées ont souvent besoin de services sociaux, de services infirmiers, de soins à domicile et de services communautaires pour maintenir leur indépendance fonctionnelle. En outre, elles ont souvent un revenu fixe et ont peu de possibilité d'augmenter leurs dépenses de soins de santé. Étant donné que les personnes âgées présentent un risque particulier dû au soutien social limité dont elles bénéficient, il existe peu d'information sur l'impact de ces réalités sur une population infectée par le VIH variée et pourtant distincte faisant face également à des problèmes tels que un style de vie différents, la discrimination sociale, l'utilisation de drogues illicites, la mésinformation et l'ostracisme social. L'émergence du VIH dans les communautés d'autochtones, d'immigrants et de minorités pose des problèmes multiples qui n'ont pas encore été identifiés correctement à mesure que ces patients vieillissent.

Résumé

L'interaction entre les affections liées à l'âge et les conséquences à long terme d'un contrôle réussi du VIH aura un impact sur l'issue des patients âgés infectés par le VIH. Une question fondamentale est celle de savoir qui fournira l'expertise médicale nécessaire et qui agira comme défenseur de ces patients. Traditionnellement, les fournisseurs de soins aux personnes infectées par le VIH ont assumé avec enthousiasme les « nouveaux rôles » qui s'imposaient à mesure que les besoins de ces patients évoluaient. On leur demande actuellement de relever un défi encore plus grand, pour lequel il existe peu d'indications et encore moins de modèles de rôle. Il ne fait aucun doute que ces nouveaux défis seront relevés avec la même résolution que celle démontrée par la communauté des personnes affectées et celle des soignants depuis 3 décennies.

Références:

1. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, et coll. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(4):542-553.
2. Paul SM, Martin RM, Lu SE, Lin Y. Changing trends in human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome in the population aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(9):1393-1397.
3. Martin CP, Fain MJ, Klotz SA. The older HIV-positive adult: a critical review of the medical literature. *Am J Med*. 2008;121(12):1032-1037.
4. Lewden C, Chene G, Morlat P, et coll. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(1):72-77.
5. Collaboration TATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372(9635):293-299.
6. Appay V, Rowland-Jones SL. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? *Trends Immunol*. 2002;23(12):580-585.
7. Phillips AN, Lee CA, Elford J, et coll. More rapid progression to AIDS in older HIV-infected people: the role of CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4(10):970-975.
8. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, et coll. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):684-691.
9. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et coll. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2004;18(15):2029-2038.
10. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*. 2008;22(18):2409-2418.
11. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et coll. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632-1641.
12. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et coll. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):884-890.

13. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, et coll. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*. 2009;23(1):41-50.
14. Kirk GD, Merlo C, P OD, et coll. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):103-110.
15. 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(9581):59-67.
16. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs*. 2008;68(7):963-980.
17. Szczeh IA, Grunfeld C, Scherzer R, et coll. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS*. 2007; 21(8):1003-1009.
18. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK, et coll. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2008;118(2):e20-28.
19. Kuller LH, Tracy R, Bellosa W, et coll. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5(10):e203.
20. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et coll. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009;23(9):1059-1067.
21. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, et coll. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(11):2045-2052.
22. Falutz J. Therapy insight: Body-shape changes and metabolic complications associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3(9):651-661.
23. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et coll. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004; 45(7):1169-1196.
24. Schecter AD, Berman AB, Yi L, et coll. HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(18):10142-10147.
25. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, et coll. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol*. 2006;4(11):e365.
26. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444(7121):881-887.
27. Beaufre B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl 3:S48-53.
28. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The Metabolic Syndrome: How Definition Impacts the Prevalence and Risk in U.S. Adults: 1999-2004 NHANES. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(4):331-342.
29. Worm SW, Sabin CA, Reiss P, et coll. Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):474-480.
30. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506-2512.
31. Thomas J, Doherty SM. HIV infection—a risk factor for osteoporosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33(3):281-291.
32. Brown TT, Qaqqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165-2174.
33. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et coll. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2003;36(4): 482-490.
34. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism *ex vivo*. *J Biol Chem*. 2002;277(22):19247-19250.
35. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(13):1917-1923.
36. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24): 1949-1956.
37. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3499-3504.
38. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403.
39. Dulioust A LN, Dolphin P, Boufassa F, et coll. High frequency (50%) of neurocognitive disorders in older (>60 yrs) HIV-infected patients despite a sustained virological and immunological response on art: the Sigma Study. Paper presented at CROI 2009; Montreal, Canada.
40. Giancola ML, Lorenzini P, Balestra P, et coll. Neuroactive antiretroviral drugs do not influence neurocognitive performance in less advanced HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(3):332-337.
41. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72(4):368-374.
42. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et coll. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(11): 1279-1286.
43. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et coll. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(3):299-306.

Le Dr Falutz a été consultant pour Theratechologies Canada Inc. Il a été membre du Conseil consultatif d'Abbott Laboratories Canada, Ltée et de Tibotec Canada Ltd., et fait partie de la liste des conférenciers d'Abbott Laboratories Canada, Ltée et de GlaxoSmith Kline Canada Inc.

Cette publication de *VIH Actualités médicales* a été rendue possible grâce au soutien financier de

Pfizer HIV Canada