

Vieillissement et VIH

Un Vieillissement accéléré ?

Un Vieillissement différent ?

Une gestion différente ?

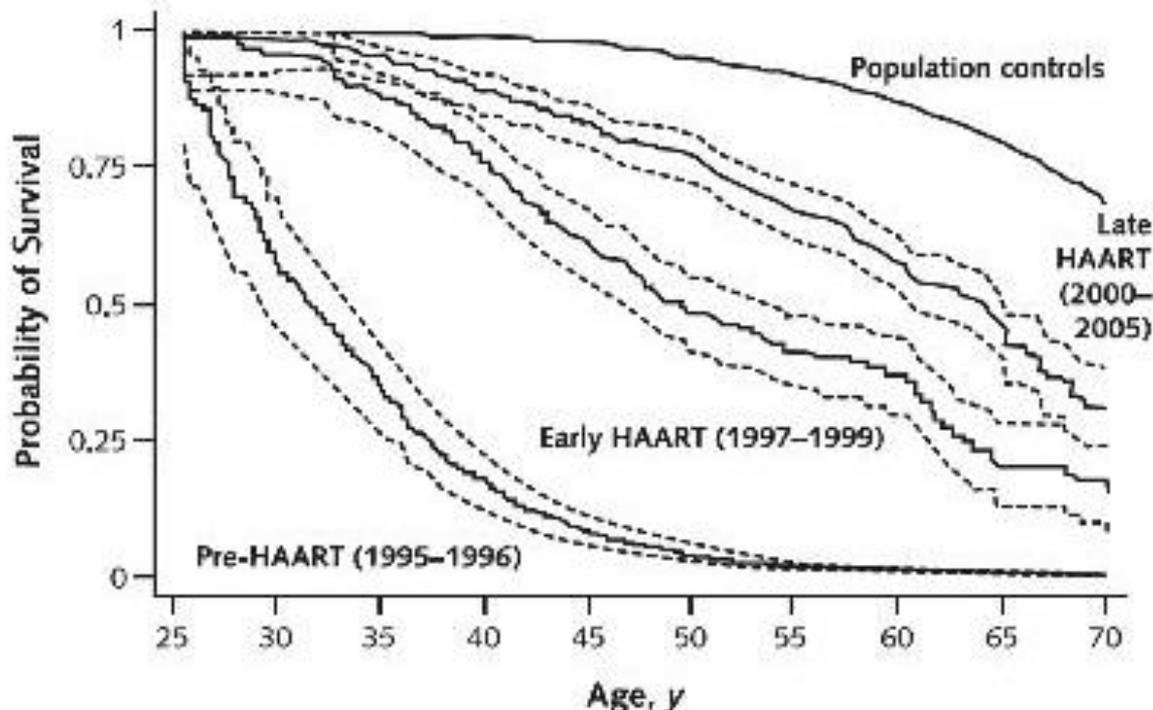
Quel dépistage ?

Quelle prévention ?

Pascale Leclercq. Grenoble

Espérance de vie : Qu'est-ce qui a changé ?

Survival from age 25 years

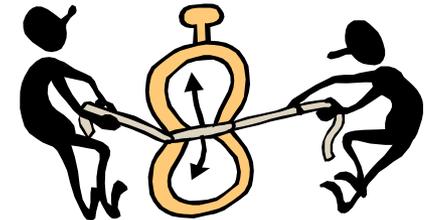


Cumulative survival curve for HIV-infected persons (without hepatitis C coinfection) and persons from the general population. Persons with HIV infection are divided into 3 calendar periods of observation. Dashed lines indicated 95% Cis. HIV – human immunodeficiency virus; HAART – highly active antiretroviral therapy.

ESPERANCE DE VIE

➤ Espérance de vie ↗

	1991	2020	2050
Hommes	73	78.1	82.2
Femmes	81.1	86.4	90.4



➤ Espérance de vie **globale** +++

➤ à 70 ans : EVG +14.2 ans

➤ à 80 ans : EVG + 7.7 ans

➤ à 85 ans : EVG + 5.4 ans

➤ 80 ans : 25% ⇒ 100 ans

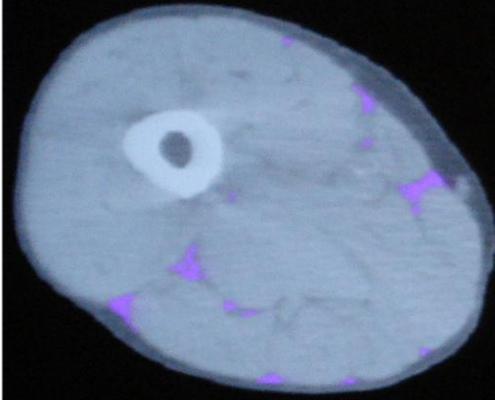
« *Il a fait son temps...* »

Quels signes de vieillissement ?

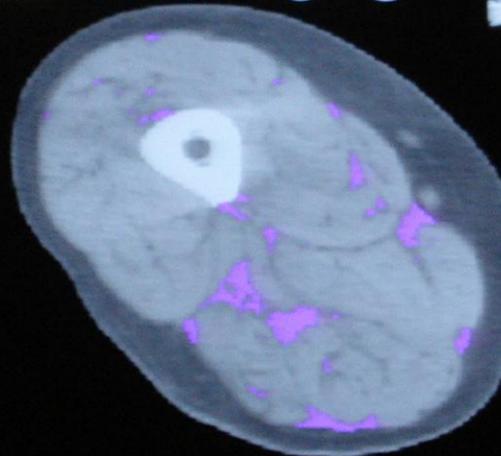
- Peau : attention interactions avec lipo-atrophie
- Foie : accélération de la fibrose hépatique (histoire naturelle de la maladie virale ou mauvaise réponse hépatique)
- Immunosenescence
 - Moins bonne récupération immunologique
 - Accumulation de CD8 activés avec perte du récepteur CD 28 (cette perte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



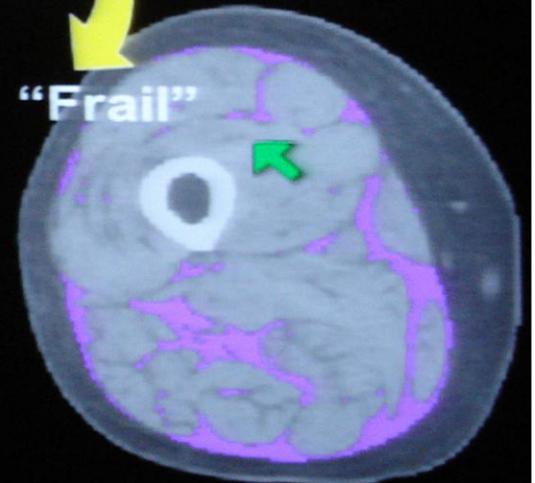
“Active aging”



“Usual aging”



“Frail”



Effet du vieillissement sur les métabolismes

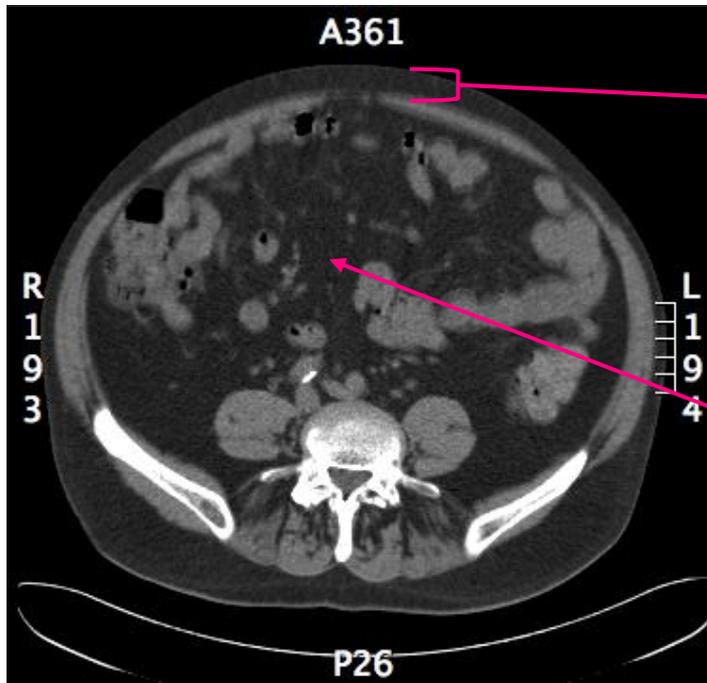
- Modifications composition corporelle :
 - Poids constant
 - Réduction de la masse maigre
 - Augmentation masse grasse
- Besoins alimentaires identiques
- Tolérance réduite à la charge en glucose et résistance à l'insuline
- Réduction de l'adaptation au stress

Age et répartition du tissu adipeux

- A poids équivalent
 - diminution du TA périphérique
 - augmentation du TA viscéral
 - accumulation de graisse dans muscle, foie, moelle osseuse
 - Diminution de la masse musculaire
- Accumulation de TA liée à bilan énergétique positif :
 - diminution activité physique
 - Diminution métabolisme repos
 - pas de modification prise alimentaire

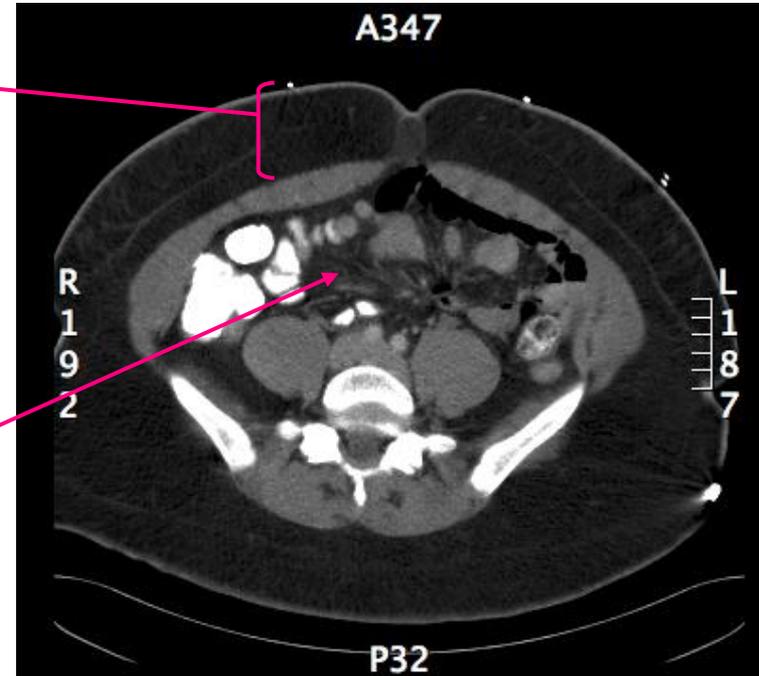
Age et répartition du tissu adipeux

- Quelle amplitude chez sujet sain
 - Poids augmente de 0.3 et 0.5 kg/an chez homme et femme (blancs) entre 45 et 65 ans
 - Tour de taille augmente de 0.5 cm/an jusqu'à 65 ans et continue au-delà chez la femme
 - Accumulation TA viscéral : 0.4 % par an chez homme (>45) et 0.15 chez femme jusqu'à ménopause où idem hommes
- diminution du TA périphérique
 - Vraie lipodystrophie avec difficultés de stockage des AGL et donc accumulation dans autres tissus (foie, muscle)
 - Insulino-résistance



Subcutaneous Fat

Visceral Fat
(dark shaded areas)

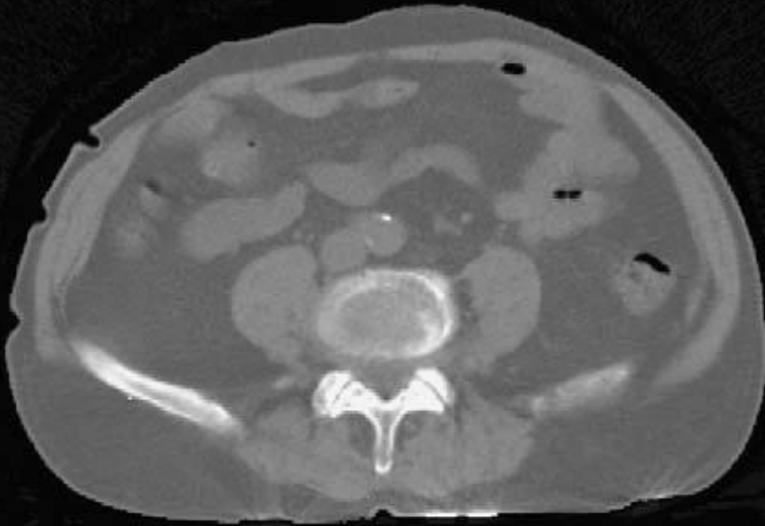


HIV+ patient with visceral adiposity. Subcutaneous fat is scant and fat in the abdomen is thick.

HIV+ patient with obesity. Subcutaneous fat is thick and fat in the abdomen is scant

Images courtesy of D.A. Wohl.

Adiposité viscérale augmente avec l'âge

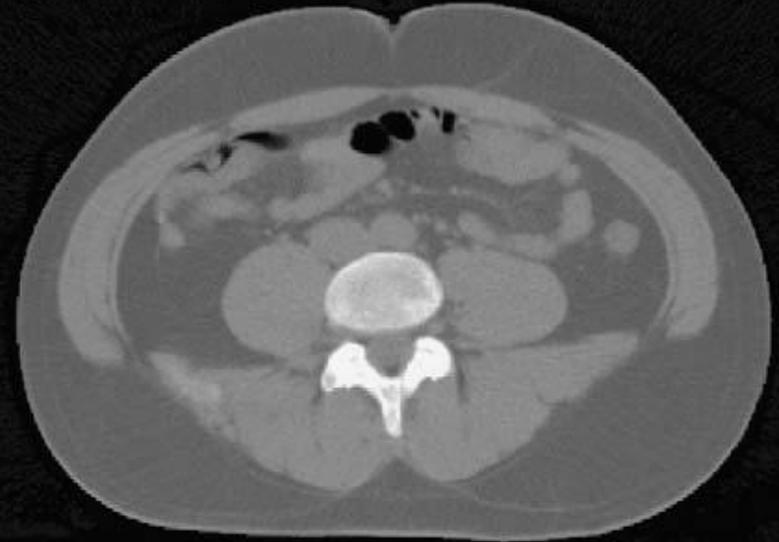


Age – 82 years

Waist Circumference – 36 inches

Visceral Fat – 190 cm²

Subcutaneous Fat - 162 cm²



Age – 37 years

Waist Circumference – 36 inches

Visceral Fat – 98 cm²

Subcutaneous Fat - 274 cm²

NB : 36 inches = 92cm



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)

Les premiers résultats de l'étude ANRS Aging

- L'étude ANRS Aging étudie les mécanismes cellulaires impliqués dans l'éventuel vieillissement accéléré des patients VIH.
- Une sous-étude évalue le statut mitochondrial de PBMC (production de radicaux libres, état membranaire, protéines mitochondriales)
 - Pour 49 patients VIH naïfs d'ARV, 49 contrôles appariés pour l'âge et le sexe et 81 patients VIH traités.
 - Pas de différences sur la quantité de protéines mitochondriales dans les 3 groupes
 - Altérations mitochondriales des lymphocytes associées à la **multiplication virale** et améliorées par le traitement antirétroviral
- Une autre sous-étude recherche une accumulation de Prelamine A (mécanisme impliqué dans les syndromes type progeria) dans les PBMC pouvant être liée aux inhibiteurs de protéase
 - 35 patients VIH traités avec IP en 1 ligne (depuis 2.7 ans à inclusion) comparés à 49 contrôles appariés sexe et âge
 - Il n'y a **pas** d'accumulation de prelamine A dans les PBMC des patients traités par IP

Altérations du DNA mitochondrial et vieillissement

- Le DNA mitochondrial (mtDNA) se réplique sous l'influence de signaux provenant de la cellule ; il est très sensible à la présence de radicaux libres (peu protégé et peu de réparations possibles)
- La majorité des mutations du mt DNA sont associées à l'âge et aux maladies neuro-dégénératives
- Les souris n'exprimant pas de mt DNA polymérase meurent très précocément en ayant accumulé de nombreuses mutations
- Certaines anomalies du mtDNA sont associées à la longévité extrême
- Dans la sarcopénie liée à l'âge, anomalies du mtDNA avec anomalies de la chaîne respiratoire et diminution de l'espérance de vie
- Que faire ?
 - Restriction calorique qui diminue les radicaux libres
 - Antioxydants ?
 - Maintenir activité (*Safdar A.PNAS2011;108:4135-40*)

Age - obésité - insulino-résistance- fonction musculaire

- Aging associé
 - TA viscéral
 - insulino-résistance
 - Diminution fonctions musculaires
 - Inflammation induit insulino-résistance
 - sur le plan général et in situ dans le tissu adipeux, le foie et le muscle
 - Dans quel sens ?

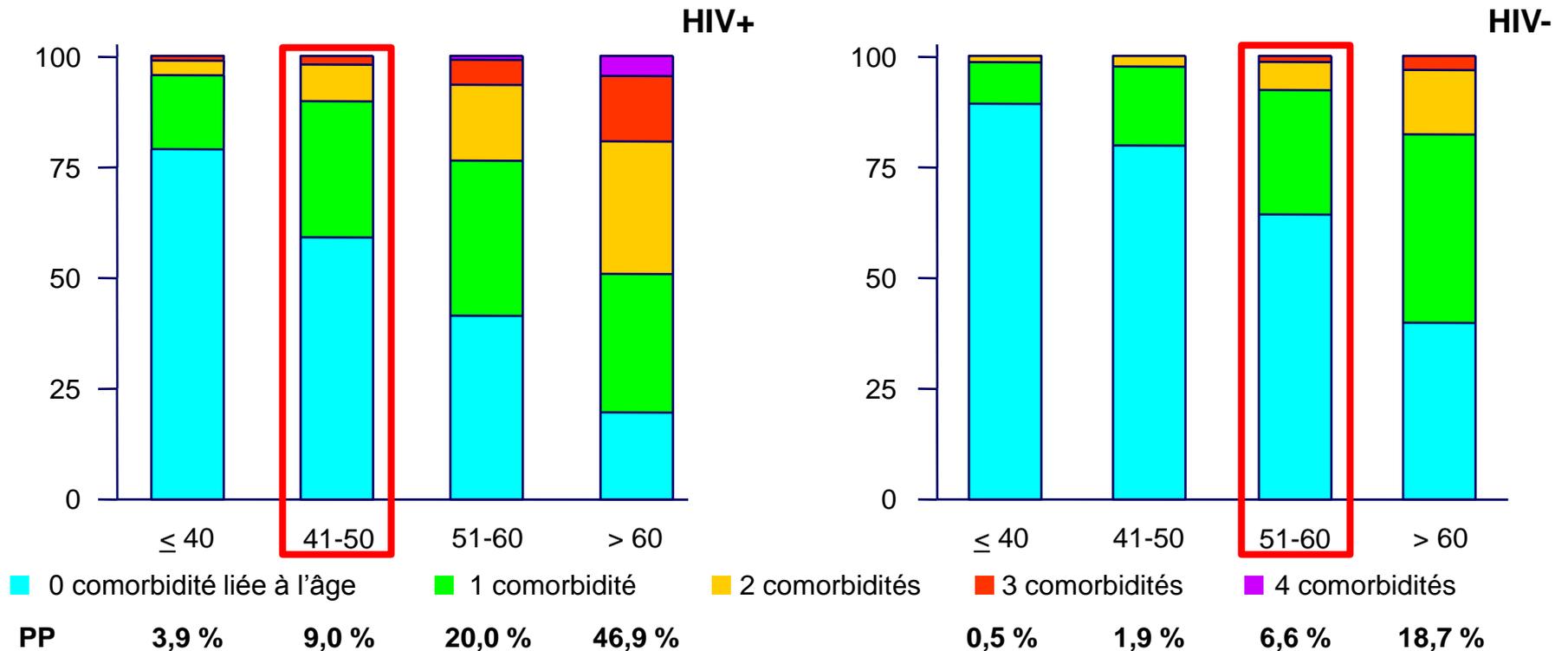
- Etude de jeunes/vieux, minces/obèses
 - Sensibilité à insuline ; Biopsies musculaires
 - Liens insulinosensibilité et TA viscéral (pas avec âge)
 - Liens fonction mitochondriale et âge (pas avec insulino-résistance)

Des spécificités chez les VIH ?

- Les traitements
 - Effets métaboliques
 - Effets sur vieillissement (tox mito, insulino-résistance)
- La lipodystrophie
- La lipohypertrophie
- Macrophages « spontanément » plus activés
- Lésions majeures du GALT persistantes avec risque de translocation bactérienne et donc plus grand risque de passage de la stéatose à la NASH

Poly-Pathologies : prévalence selon l'âge

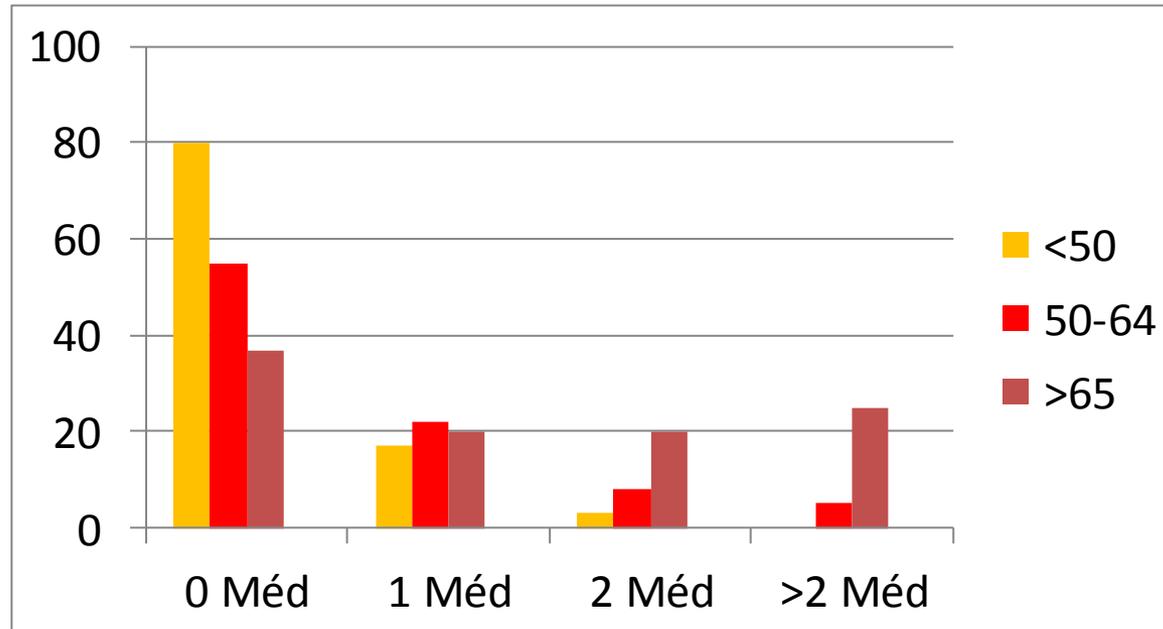
Etude rétrospective cas témoins de donnée Italienne CINECA de 2002 à 2009
 2854 cas HIV+,
 8562 cas témoins appariés sur sexe, âge, ethnie et aire géographique



La prévalence des PP de cas VIH > celle des cas témoins dans toutes les tranches d'âge ($p < 0,001$)

La prévalence des PP des patients VIH dans la tranche d'âge 41-50 ans est similaire à celle observée pour les cas témoins dans la tranche 51-60 ans ($p = 0,282$)

Polymédication et âge chez les patients VIH Cohorte suisse



- Médicaments : 40% hypolipémiants, 30+30 anti-HTA, 16 % anti-diabétiques
- 1990 patients > 50 ans, 378 > 65 ans

Polymédication et âge chez les patients VIH

Cohorte suisse

	< 50 ans	50-64	> 65
Tabac %	48	41	17
HTA %	50	69	77
Diabète %	2	7	17

- Incidence des cancers :
 - idem chez les 50-64 et les plus de 65 ans
 - 6 fois plus que les < 50ans
- Incidence ostéoporose
 - idem chez les 50-64 et les plus de 65 ans
 - 5 fois plus que les < 50ans

Comorbidités et vieillissement chez les patients VIH

- Cohorte prospective comparative
 - débutée en octobre 2010 à Amsterdam
 - chez des patients VIH et non VIH de plus de 45 ans
- Etude de la prévalence et de l'incidence des comorbidités liées à l'âge et leurs facteurs de risque
- Comparaison de 489 patients VIH et de 452 patients non-VIH

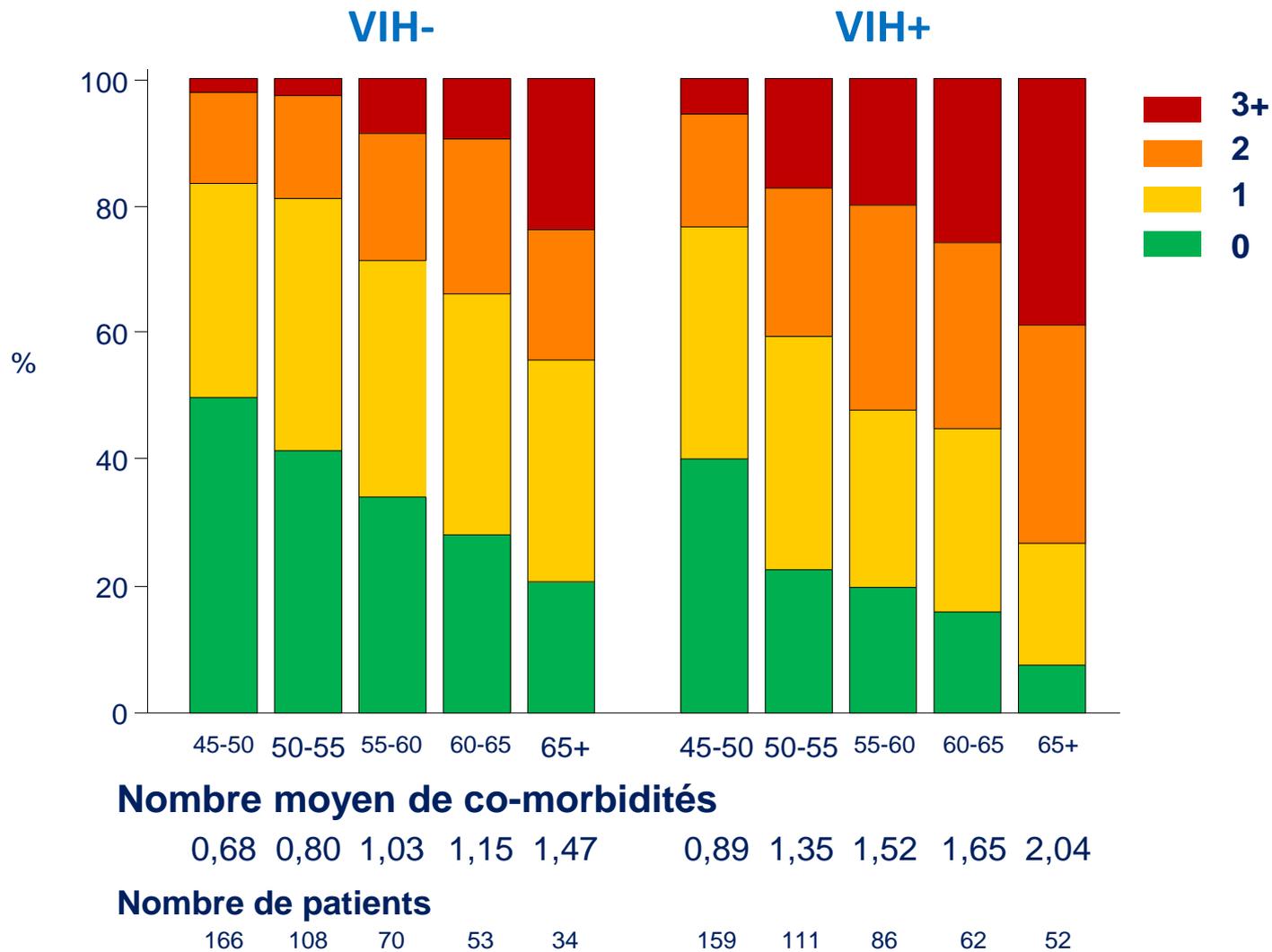
Données démographiques

	VIH- (n = 452)	VIH+ (n = 489)	p
Age	51,5 (47,5 - 57,6)	52,9 (48,1 - 59,8)	0,009
Sexe masculin	83,8 %	89,4 %	0,013
durée seroposivité connue (années)		12,2 (6,5 - 17,3)	
CD4 (dans année précédant inclusion: /mm³)		573 (436 - 748)	
Nadir CD4		210 (130 - 310)	
CV indetectable dans année précédant inclusion		85,0 %	
Sous ART		91,2 %	
Durée ART (années)		11,2 (5,5 - 14,9)	
Tabagisme (paquets/années)	3,0 (0,0 - 18,5)	7,6 (0,0 - 31,0)	< 0,001
IMC (kg/m²)	24,5 (22,9 - 27,0)	24,1 (22,3 - 26,7)	0,021

Data : mediane (IQR) ou percentage

Schouten

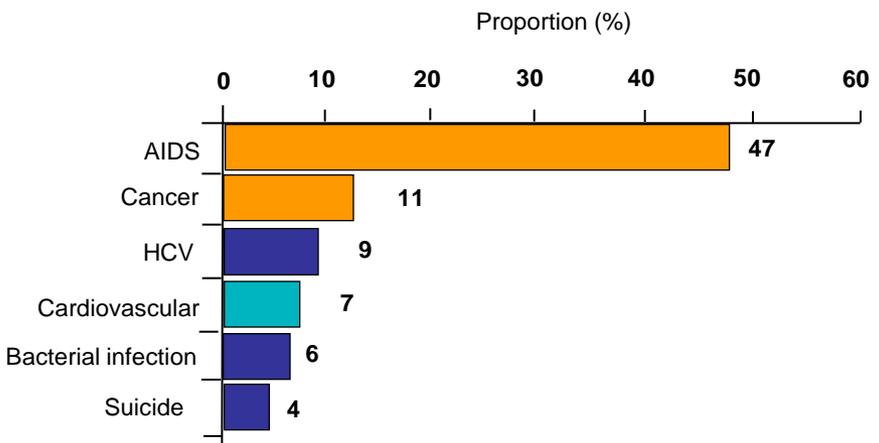
Comorbidité et âge



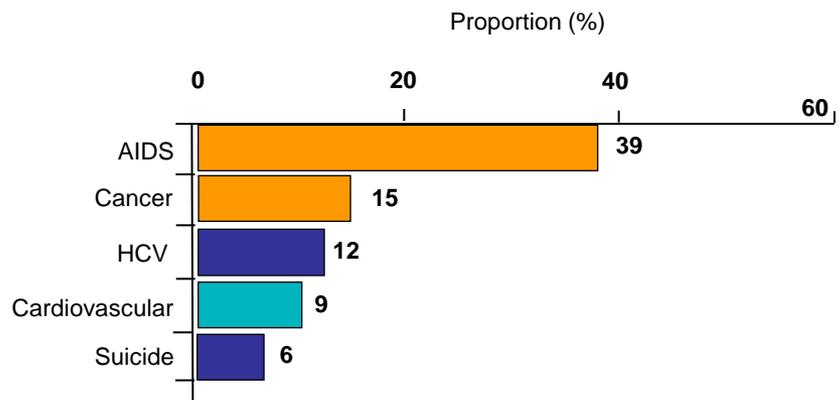
France- Mortalité

Age moyen des décès : 50 ans
 90 % des décès (totaux) sous ARV;
 56 % ont CD4>200, 20% >500
 71 % fumeurs , 25 % alcool

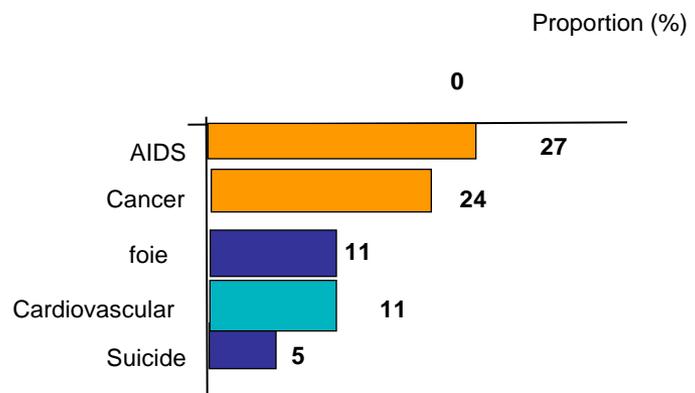
Mortalité 2000 (n=964)



Mortalité 2005 1st quarter (n=405)



Mortalité 2010 (n=673)



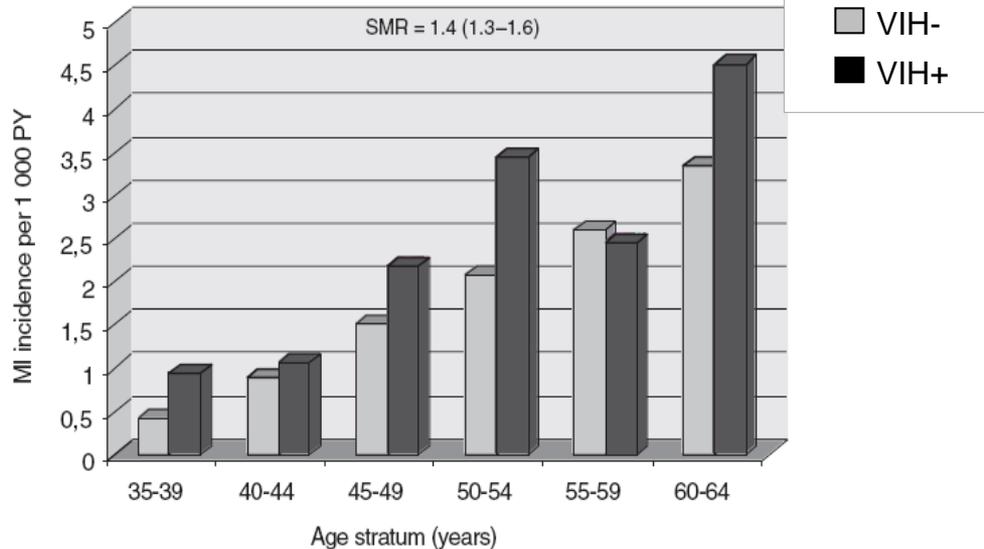
**En 2010, les KC, sida ou non :
 37 % des décès !
 poumon 38 %, digestif 21 % (anus : 7%)**

Et dans les autres pathologies inflammatoires ?

- Etude sur les co-morbidités en comparant population générale, rhumatismes non inflammatoires et lupus érythémateux
- Augmentation du risque
 - cardio-vasculaire (IDM, AVC, HTA)
 - diabète
 - fractures
 - cancers
 - par rapport à population générale mais aussi par rapport aux autres rhumatismes
 - rôle possible des traitements mais « interrogéant » quand même

Incidence de l'IDM en France (FHDH)

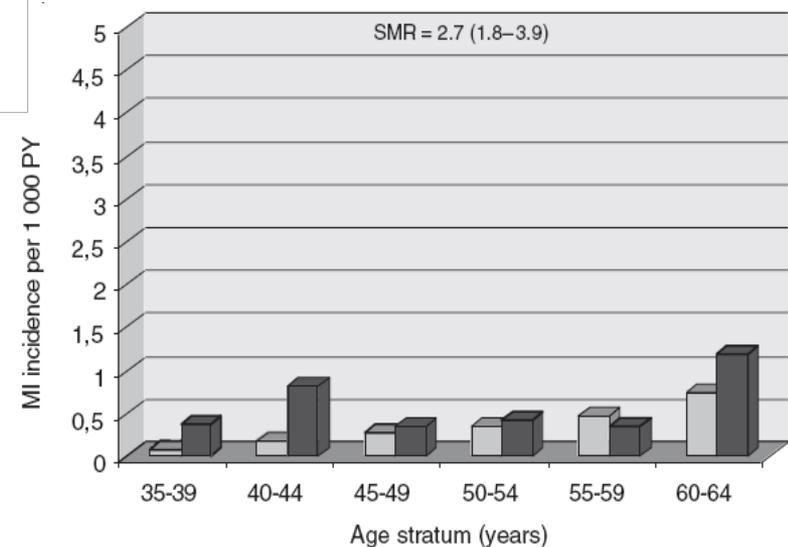
Hommes



N cases, HIV-infected men:	46	52	65	66	28	26
N PY, HIV-infected men:	49 407	48 410	29 984	19 166	11 434	5 752
SMR:	2.3 (1.7-3.0)	1.2 (0.9-1.6)	1.4 (1.1-1.8)	1.7 (1.3-2.1)	0.9 (0.6-1.4)	1.4 (0.9-2.0)

**Ratio de Morbidité Randomisé
Hommes = 1.4 (1,3 - 1,6)**

Femmes

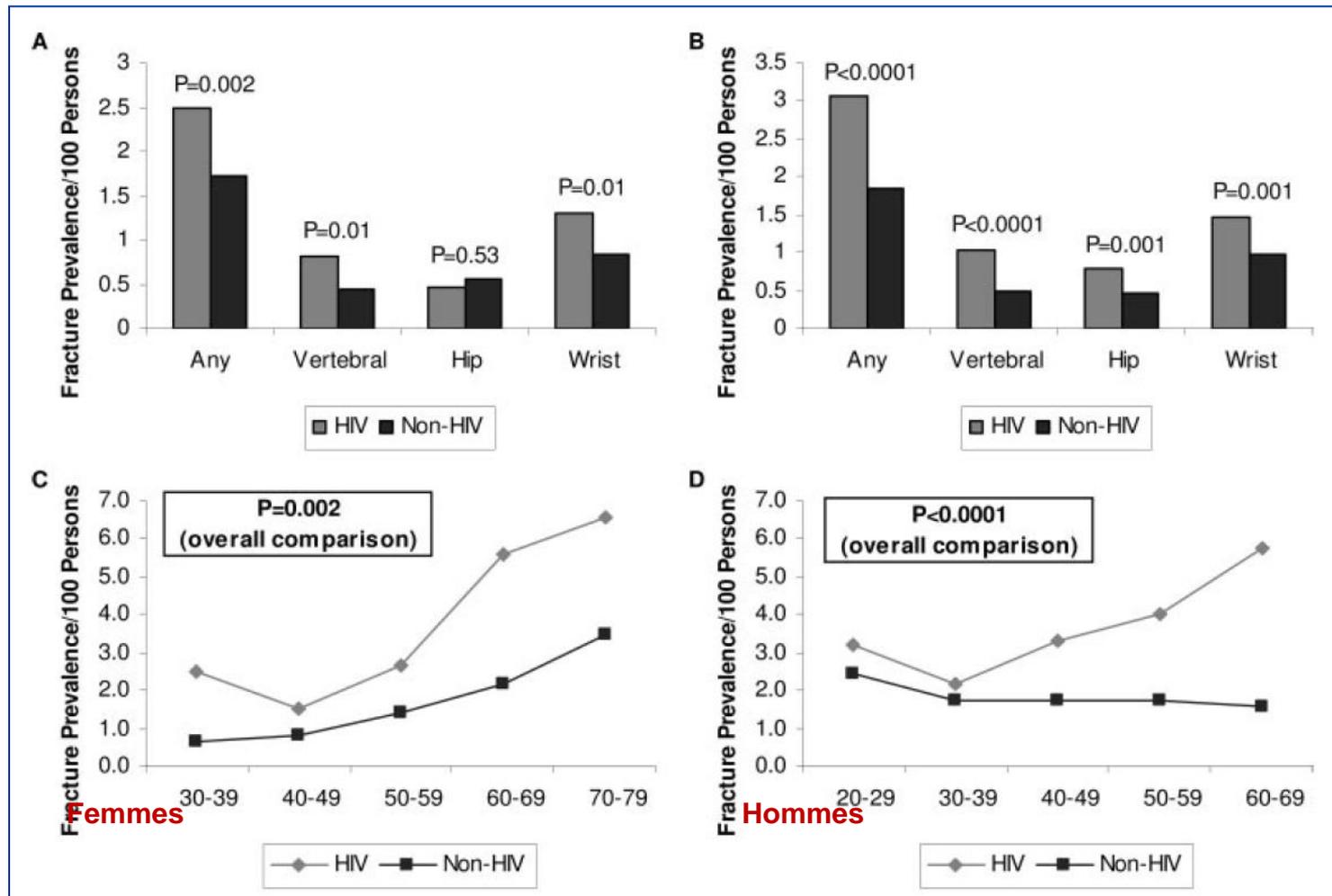


N cases, HIV-infected women:	8	14	3	2	1	2
N PY, HIV-infected women:	21 952	16 894	8 823	4 807	2 865	1 688
SMR:	4.9 (2.1-3.9)	5.1 (2.8-8.0)	1.2 (0.3-3.6)	1.2 (0.1-5.7)	0.8 (0.0-4.2)	1.6 (0.2-5.7)

**Ratio de Morbidité Randomisé
Femmes = 2,7 (1,8 - 3,9)**

Fractures plus fréquentes chez les patients VIH

Etude cas-témoins US : 8525 VIH et 2 208 792 non VIH entre 1996 et 2008



Etude coglog, ANRS CO3 Aquitaine

- Troubles neuro-cognitifs
- Prévalence : 24% (n=230, âge médian 46 ans)
- Autres séries chez les patients infectés par le VIH
 - Ferrando, 1998 : tout venant 22% (n=60)
 - Becker, 2004 : < 50 ans 22% (n=267)
 - Cysique, 2004 : stade sida 38% (n=90)
 - Tozzi, 2005 : prescription de tests 45% (n=432)
- Prévalence population âgée « normale » : 3%
Enquête pour détection sujets à risque de maladie d'Alzheimer (Larrieu et al. 2000)

Etude coglog, ANRS CO3 Aquitaine

- Troubles locomoteurs
- 324 patients ; âge moyen : 47.6
- Plusieurs tests locomoteurs : le plus discriminant : 5STS
- Anormal (<2ds par rapport population même âge) chez plus de 50% des patients
- Reflète la force musculaire des MI et l'équilibre
- Résultats sont ceux attendus population > 60 ans
- 5STS anormal associé à durée infection VIH et pas aux traitements
- Pas d'info sur Vit D
- NB : plus mauvais chez fumeurs et VHC

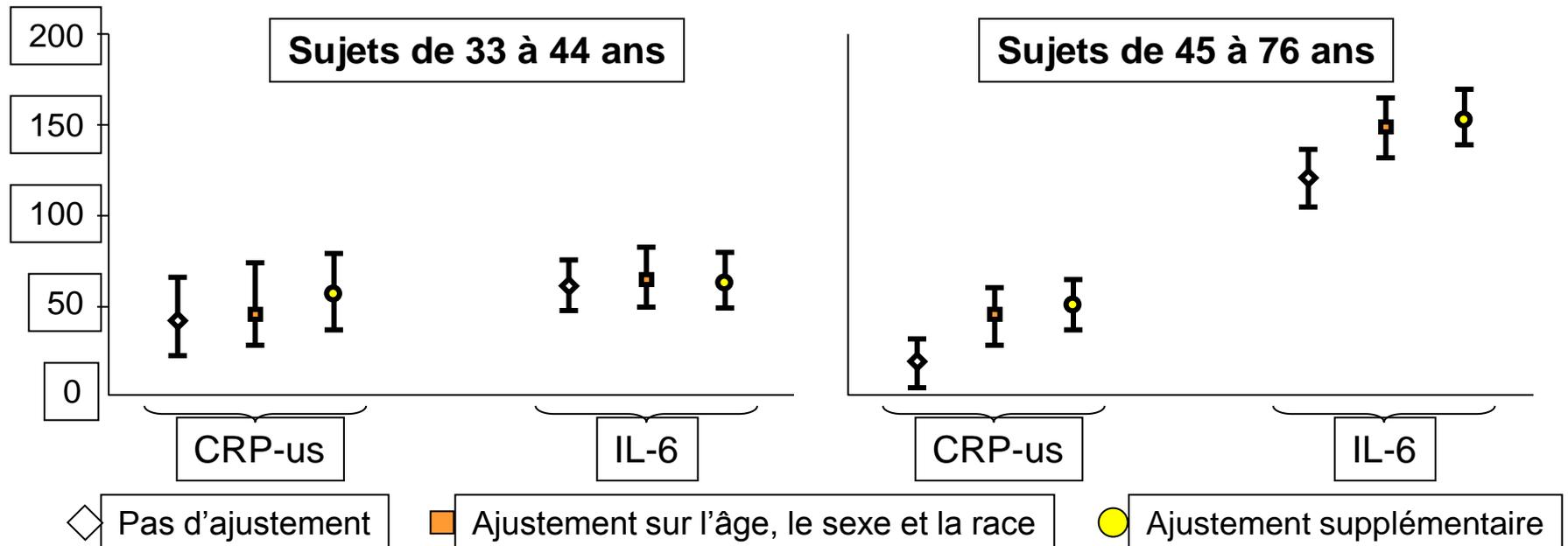
Troubles neurocognitifs

- DAV : démence liée au VIH ; déficit >2 ds, interférence marquée avec vie quotidienne
- TNCL : variation > 1 ds, interférence modérée
- DCA : déficit cognitif asymptomatique : variation > 1 ds dans au moins 2 champs mais sans interférence sur vie quotidienne
- Champs explorés : attention, langage, mémoire, fonctions exécutives, rapidité de traitement de l'information
- Dépister les plus de 50 ans, les co-infectés VHC (TNCL même si pas toxicomanie), CD4 < 200 , diabète (étude à Hawaï où DB x5 le risque de TNCL chez les > 50 ans), pathologie cardio-vasculaire

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

- 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

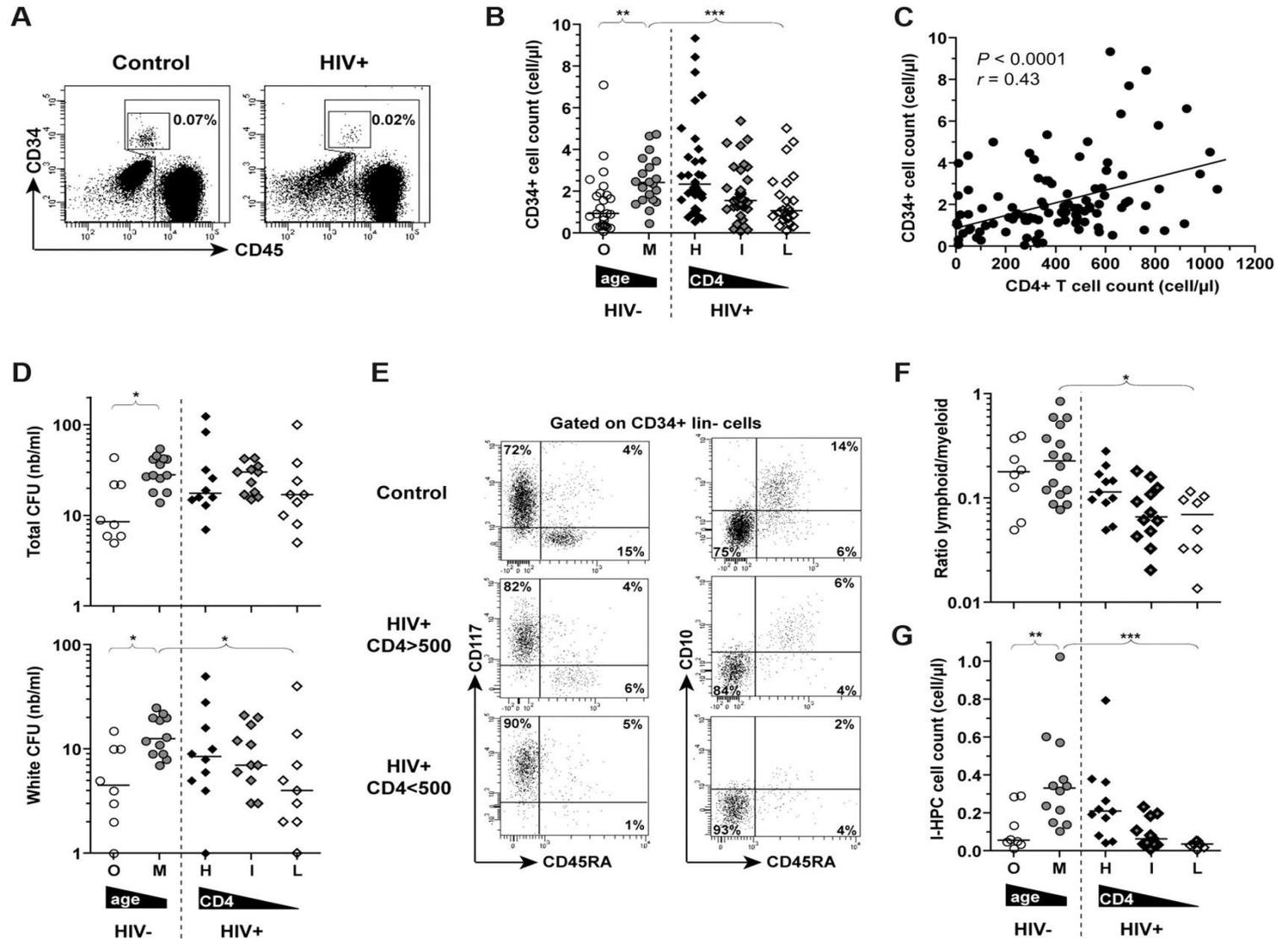
% de différence (VIH infecté vs population générale) pour CRP-us et IL-6



O: 75-96 ans ; M : middle aged, matched/HIV (25-55)

HIV : H =>500, I=200-500, L=<200CD4

whiteCFU : progenitors ; HPC : lymphoid progenitors



Rein et VIH post HAART (Cohorte Aquitaine)

- Méthodes:

- Patients de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 suivi de Janvier 2004 à Décembre 2008
- **IRC : ClCr <60 ml/min/1,73m² (MDRD) (2 mesures consécutives > 3 mois d'intervalle),**

- Résultats:

- 2613 patients éligibles
- Age moyen: 43 ans (écart type 10);
- Hommes: 75%
- Délai moyen / Dg VIH: 10 ans (IQR 3,5 à 14,5)
- Stade sida: 21%,
- 86% sous ARV
- Suivi médian :3,4 ans (IQR 2,2 à 4,0).

L'incidence de IRC est de 12,7/1000 PA,
avec une probabilité de:

- ◆ 1,9% à 1 an,
- ◆ 3,3% à 2 ans,
- ◆ 4% à 3 ans,
- ◆ 4,4% à 4 ans

Risque x10 / pop générale à âge identique

Facteurs de risque D'IRC

- ◆ Age
- ◆ Sexe féminin
- ◆ Diabète
- ◆ Dyslipidémie
- ◆ Taux de CD4 bas
- ◆ Exposition au Ténofovir

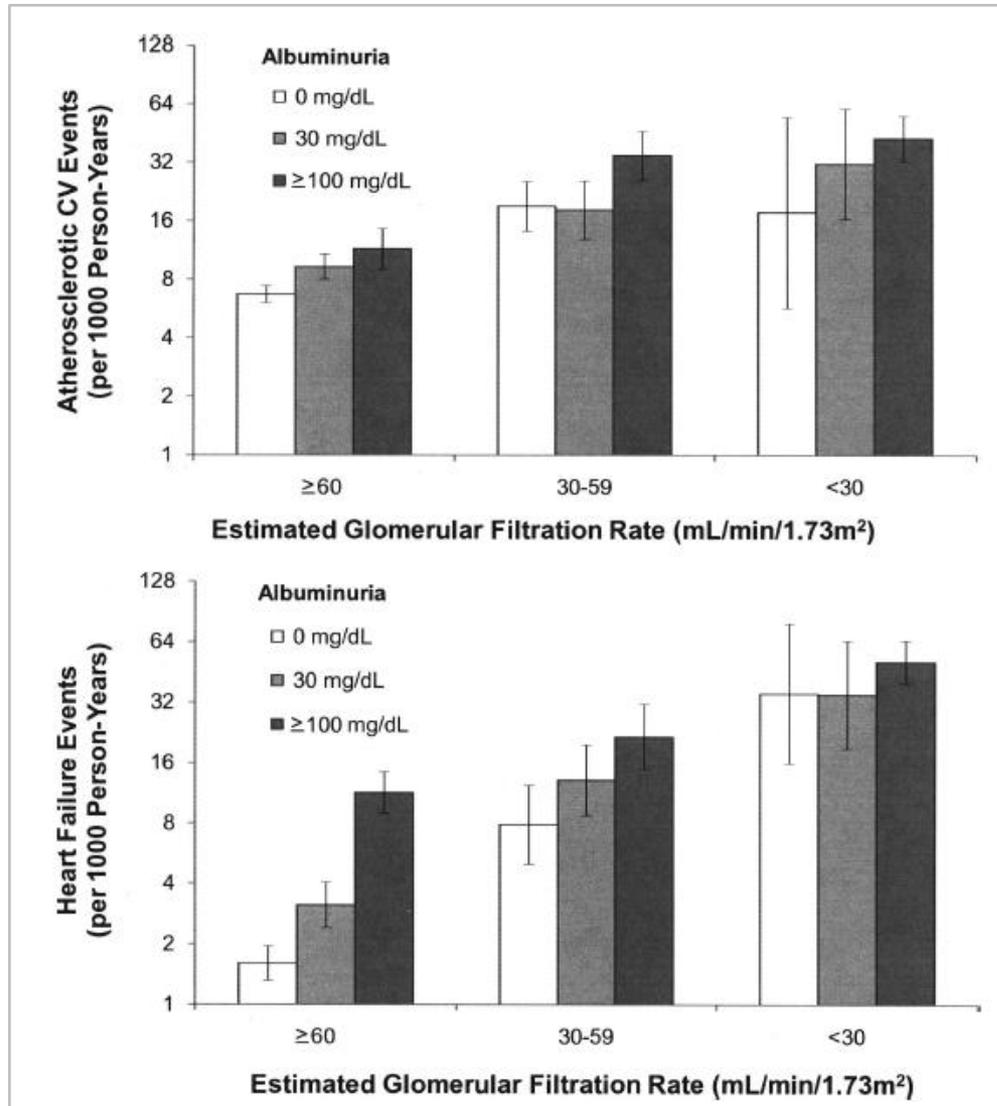
Insuffisance Rénale Chronique chez les patients VIH: (Cohorte Aquitaine)

Facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique

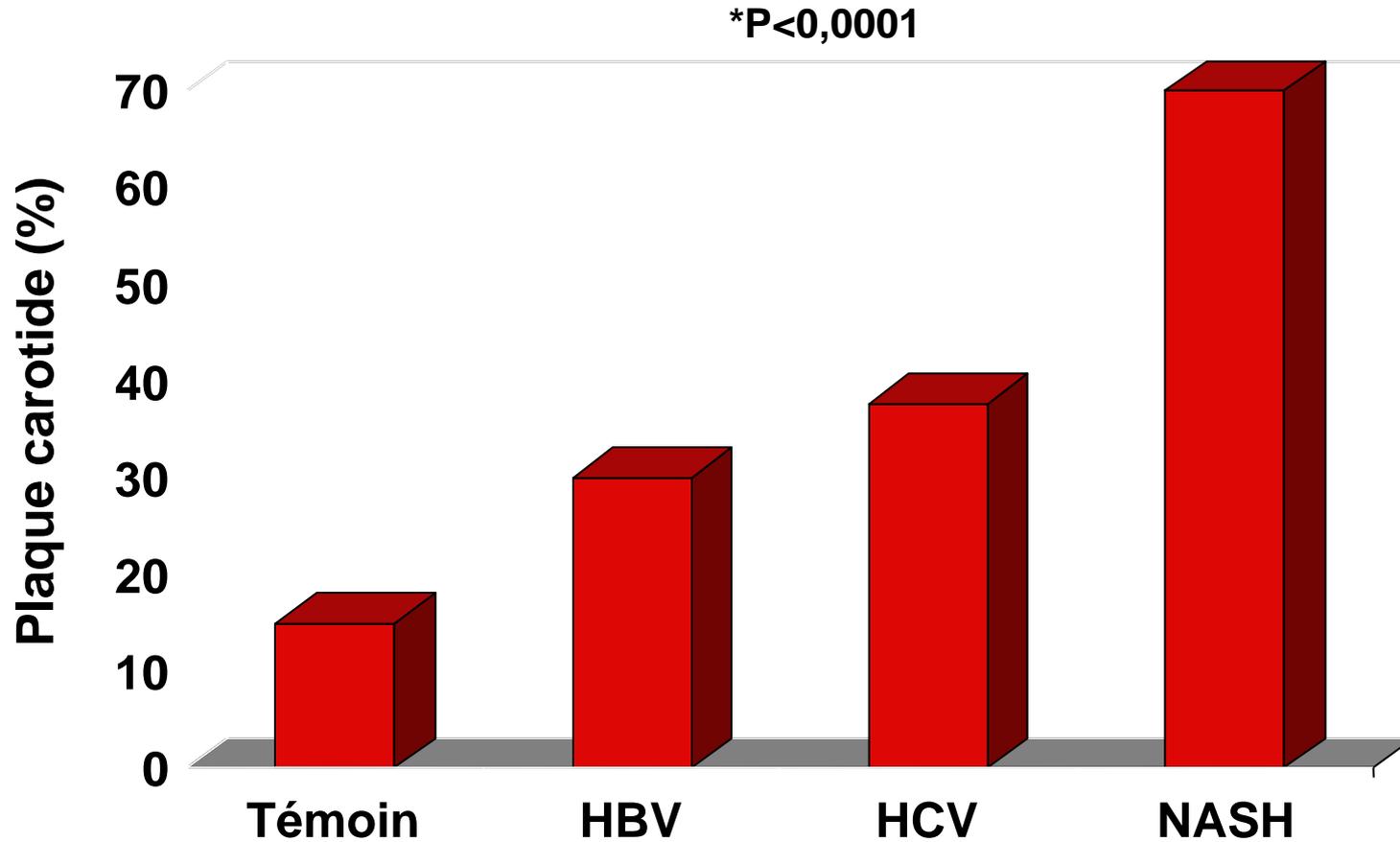
Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis (final model)		
	Hazard Ratio	95% CI	p-value	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Women vs Men	1.90	[1.27-2.84]	2×10^{-3}	2.90	[1.91-4.41]	$< 10^{-4}$
Age (for 10 additional years)	2.25	[1.94-2.62]	$< 10^{-4}$	2.17	[1.83-2.58]	$< 10^{-4}$
Body mass index (kg/m ²)	1.01	[0.94-1.09]	0.80			
Intravenous transmission of HIV: yes vs no	0.81	[0.46-1.43]	0.52			
Current smoking: yes vs no	0.55	[0.36-0.84]	6×10^{-3}			
Current drug abuse: yes vs no	1.25	[0.49-3.21]	0.64			
High blood pressure: yes vs no	2.37	[1.47-3.84]	4×10^{-4}			
Diabetes: yes vs no	4.04	[2.45-6.66]	$< 10^{-4}$	1.88	[1.07-3.28]	0.03
Hyperlipidemia: yes vs no	2.96	[1.96-4.49]	$< 10^{-4}$	2.58	[1.63-4.11]	$< 10^{-4}$
HBV coinfection: yes vs no	0.84	[0.51-1.39]	0.50			
HCV coinfection: yes vs no	0.91	[0.55-1.51]	0.72			
Delay since HIV diagnosis (years)	1.04	[1.01-1.08]	0.02			
AIDS Stage: yes vs no	1.85	[1.22-2.80]	4×10^{-3}			
CD4 Nadir (for 50 additional CD4)	0.89	[0.82-0.97]	7×10^{-3}			
CD4 Lymphocytes/mm ³			$< 10^{-4}$			$< 10^{-4}$
<200 vs \geq 500	3.42	[1.96-6.96]		4.04	[2.28-7.14]	
200-500 vs \geq 500	1.63	[0.99-2.67]		1.33	[0.81-2.19]	
Viral load (copies/mm ³): \geq 50 vs <50	0.76	[0.51-1.13]	0.17			
NRTI exposure (years)	1.08	[1.03-1.13]	2×10^{-3}			
Tenofovir exposure (years)	1.57	[1.25-1.96]	$< 10^{-4}$	1.43	[1.13-1.80]	3×10^{-3}
NNRTI exposure (years)	1.08	[0.97-1.21]	0.14			
Indinavir exposure (years)	1.14	[1.02-1.27]	0.02			
Others PIs exposure (years)	1.16	[1.07-1.25]	2×10^{-4}			

Association Between Kidney Function and Albuminuria With Cardiovascular Events in HIV-Infected Persons

Veterans
N= 17 264
7% eGFR < 60



NASH: facteur de risque d'athérosclérose



* Ajusté sur age, sexe, IMC, tabac, LDL cholestérol, HOMA et critères syndrome métabolique

“Frailty” et “Pre-frailty” dans une cohorte de patients VIH : the SUN Study

- Dans le cadre de la cohorte prospective « Study to Understand the Natural history of HIV », 700 patients ont été inclus en 2006 aux USA.
- En 2011, recherche de critères de fragilité selon les critères de Fried :
 - 3 critères objectifs : perte de poids inexpliquée, force de préhension, vitesse de marche
 - 2 critères subjectifs : inactivité physique et épuisement physique
 - Classés « frail » si score au moins de 3 ; pré-frail si 1-2.

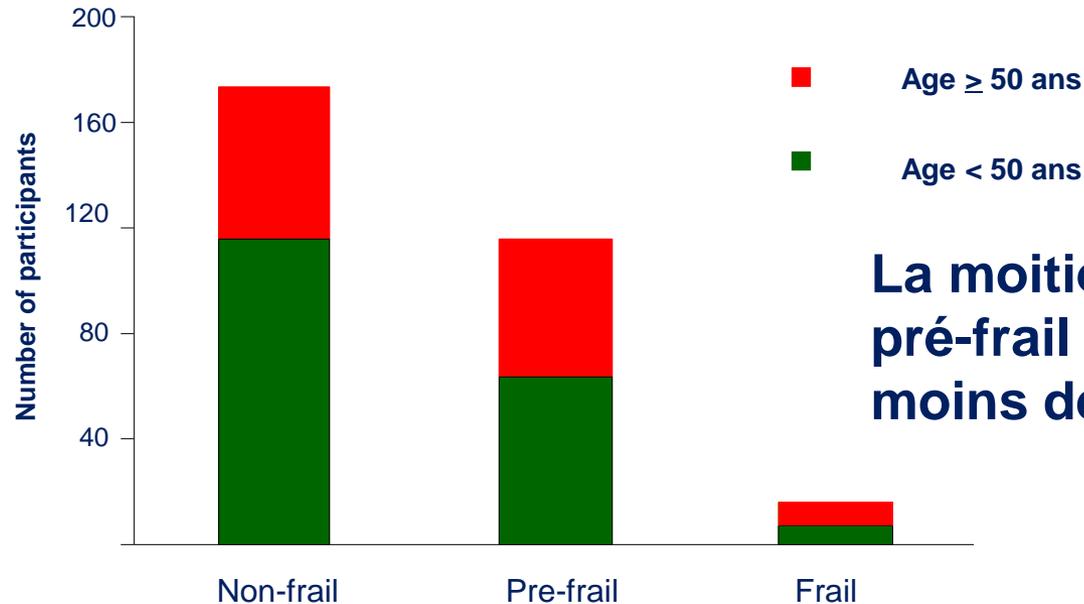
Sur 298 patients évalués :

176 sont « non-frail » : age moyen 46 (40-52)

117 sont « pre-frail » : age moyen 48 (43-54)

15 sont « frail » : age moyen 53 (45-54). NS

“Frailty” et “Pre-frailty” dans une cohorte de patients VIH : the SUN Study



La moitié des patients classés pré-frail (63/117) et frail (8/15) ont moins de 50 ans

Frailty criteria, n (%)	Pre-frail (n = 117)	Frail (n = 15)
Perte poids inexpiquée	13 (11 %)	1 (7 %)
Inactivité physique	35 (30 %)	15 (100 %)
Fatigue intense	73 (62 %)	11 (73 %)
Test préhension force, kg	9 (8 %) 36 (29-44)	11 (73 %) 29 (23-39)
Marche temps, secondes	20 (17 %) 4 (3-5)	7 (47 %) 8 (4-6)

“Frailty” et “Pre-frailty” dans une cohorte de patients VIH : the SUN Study

- La fragilité est associée en population générale à la morbi-mortalité
- Dans cette cohorte de patients VIH, la prévalence des critères de fragilité est celle qui serait attendue dans une population de patients de plus de 70 ans alors que l’âge moyen est de 48 ans.
- Les facteurs associés en analyse multi-variée à la fragilité sont
 - la race : être « non-blanc »
 - l’insuffisance rénale
 - les ATCD de SIDA
 - la dépression
- Intérêt de rechercher des critères objectifs de fragilité chez les patients se plaignant de grande lassitude et d’inactivité.

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

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

Probablement pas un Vieillissement précoce
Mais un cumul de co-morbidités plus important
La différence ??? Prévention possible !!!

Vieillesse accélérée ou plus sévère ??

- Pourquoi ?? Pas la même pyramide des âges
- VACS
 - Cohorte USA : 1 VIH versus 2 contrôles ; 2003-2008; 98 % d'hommes
 - Plus d'IDM, plus d'IRC, plus de cancers
 - Finalement âge comparable

Justice A ; AIDS 2012,26(Sup1)

Tate AIDS 2013, 27:563-572

Dépister le danger : VACS index : <http://vacs.med.yale.edu>

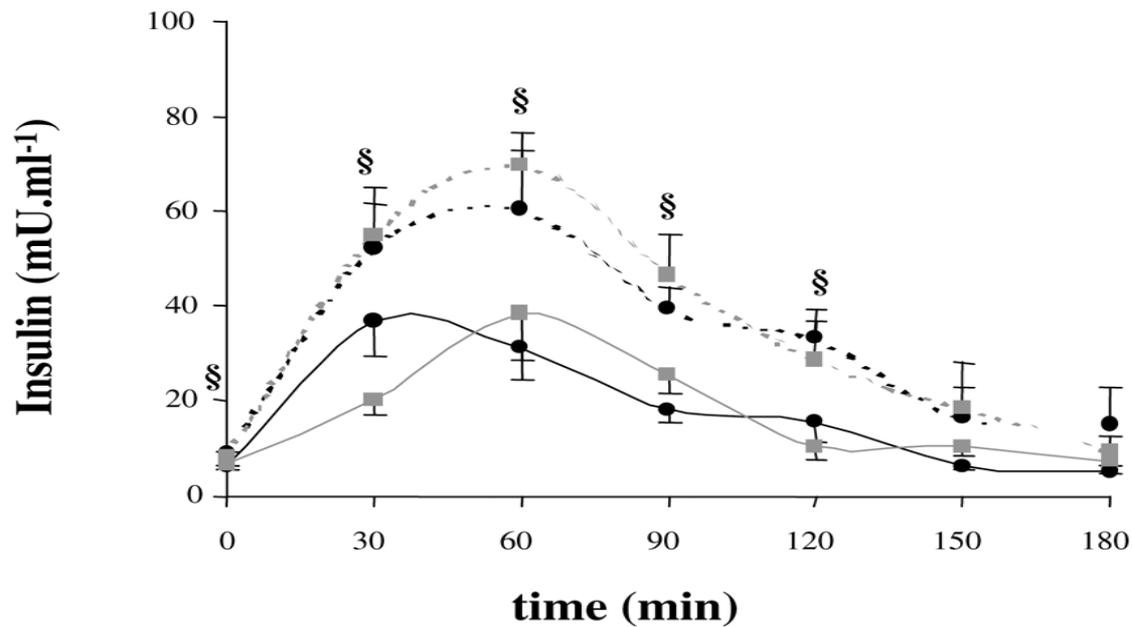
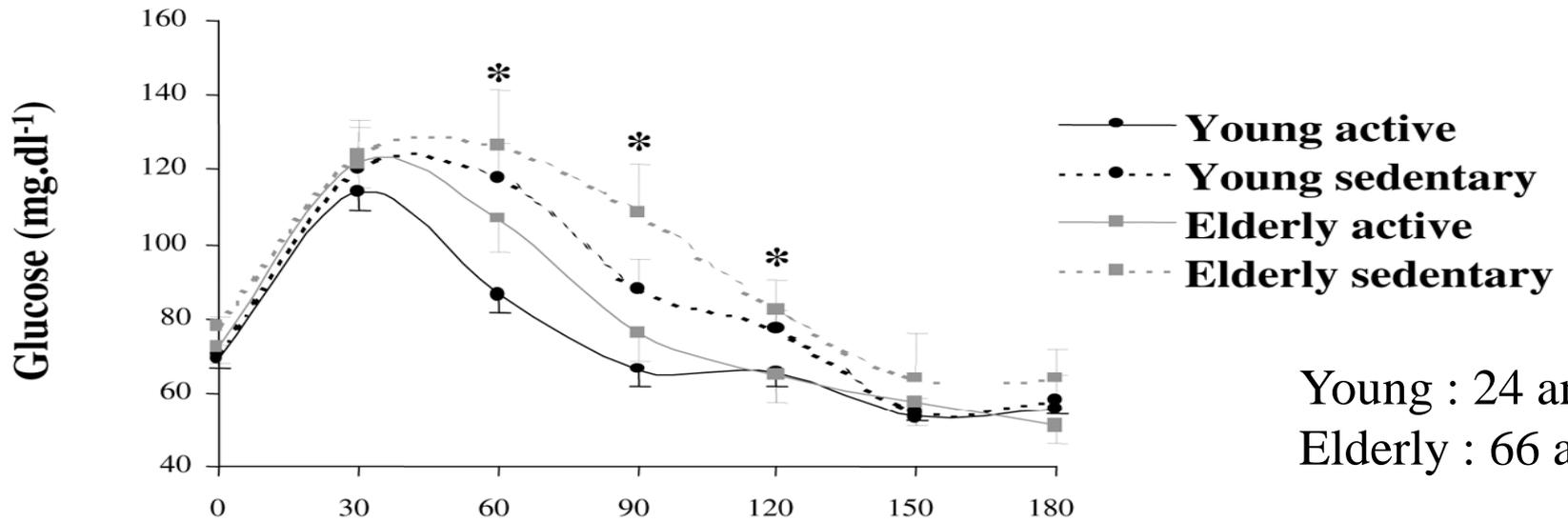
Hiérarchiser la prise en charge ...pas de taille unique à cet âge (dépistage, traitements)

Exemple du VHC comme co-morbidité

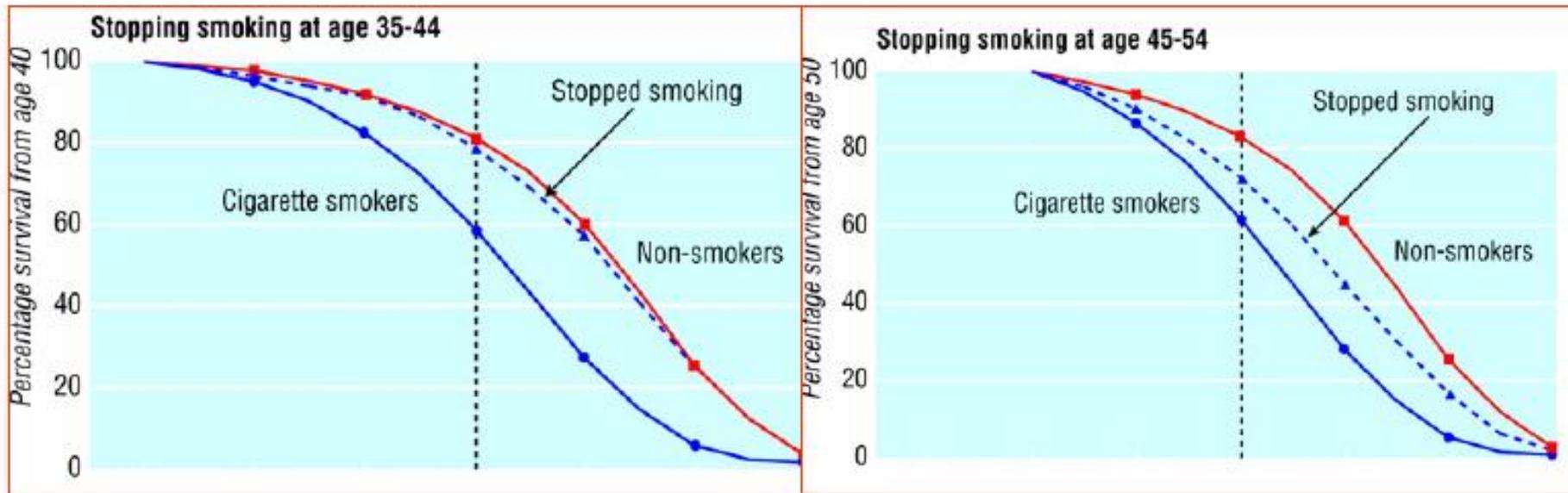
Comment allez-vous faire pour diminuer l'inflammation chronique, source de notre vieillissement ?

- 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



Le traitement est simple : arrêt total et définitif du tabagisme



L'arrêt du tabac, si intervient à l'âge de 35-44 ans (= après 20 ans de tabagisme) permet de retrouver une espérance de vie comparable à celle des non fumeurs. Si l'arrêt intervient plus tard (45-54 ans), l'espérance de vie est augmentée, mais pas normalisée.

Yusuf, JAMA 2004, Interheart study

Lire NEJM 2013, 24 janvier : tendances sur 50 ans de la mortalité liée au tabagisme

Quelles conséquences

- Dépister les troubles glucidiques et les syndromes métaboliques
- S'interroger devant les bilans hépatiques anormaux...biopsier ?
- Réfléchir avant de changer de stratégie : INRT ou IP ?
- Lutter contre alcoolisme
- Prendre en charge l'insulinorésistance avant le traitement VHC

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 ?

Liens durée de vie et restriction calorique

- Arguments épidémiologiques chez l'homme et de nombreuses espèces animales
- Quels mécanismes ?
 - drosophiles Indy : I'm not dead yet

2 études chez les primates (2009 et 2012 : Science et Nature...) ; édito NEJM 2012 (27 decembre)

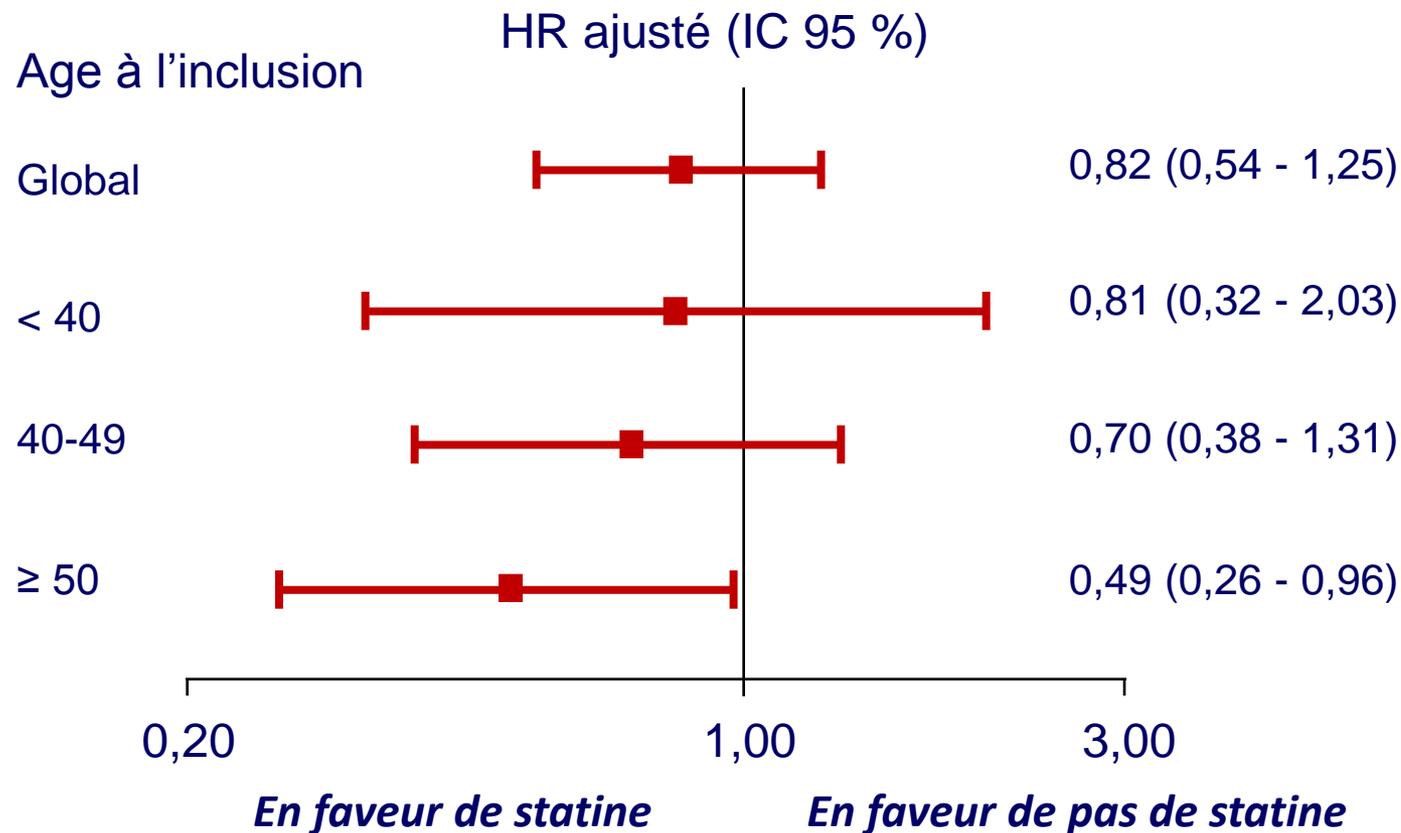
Contrôles : alimentation ad libitum ; autres : 70 %

Effet d'autant plus net que l'on laisse les contrôles manger ce qu'ils veulent

Restriction « diététique » : diminuer le sucrose, certains aa
Diminution diabète, pathologies cardiaques mais aussi sarcopénie, neurodégénérescence, cancers...

Statine et réduction du risque d'événements non sida dans la cohorte ACTG ALLRT

Effet des statines selon la tranche d'âge sur l'ensemble des événements



10 conseils pour un vieillissement réussi

Protection solaire

Respiration entretenue

Exercice physique

Vaccinations

Exercices mémoire

Nutrition

Traavail prolongé ou bénévolat

I dées positives

O ptimisme

N ombreuses relations sociales



- On sait reconnaître les signes cliniques de la vieillesse...mais on ne sait pas la mesurer
- On connaît la notion de diminution des capacités mais on ne sait pas la décrire ni la mesurer : « frailty »
- Ce n'est pas parce que ça nous inquiète qu'il ne faut pas s'en occuper !!