

18^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI)

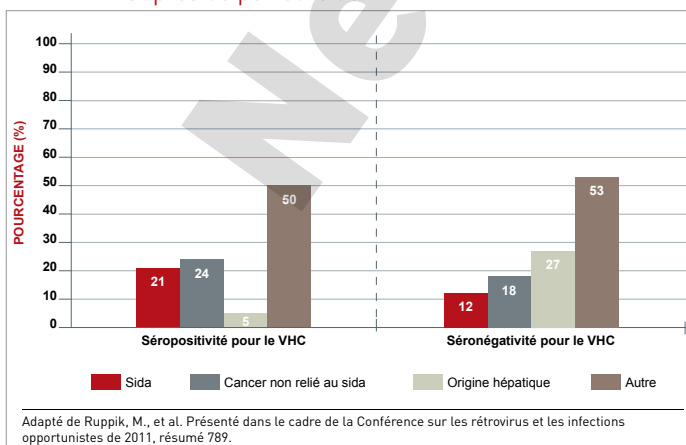
La mortalité chez les patients porteurs du VIH : le virage vers les maladies liées au vieillissement

Boston - De 2005 à 2009, lorsque la plus récente analyse a été réalisée, un dysfonctionnement immunitaire pouvait être directement incriminé dans seulement 15 % des décès qui survenaient au sein d'une cohorte de porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les 85 % restants étaient imputés à d'autres causes telles que des cardiopathies, des hépatopathies et des cancers n'ayant aucun lien avec le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Ces pourcentages mettent en lumière l'importance du grand virage amorcé dans le traitement du VIH, l'accent étant mis dorénavant sur le choix des agents antirétroviraux risquant le moins d'exacerber les processus pathologiques qui touchent les organes cibles. D'après les données présentées à la 18^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, ces notions continuent d'évoluer considérablement. De nouvelles données ont été présentées sur les agents antirétroviraux et leurs liens avec la fonction rénale, le risque de maladies cardiovasculaires et la démence. Il est souvent difficile de faire la part des choses entre les effets du VIH et ceux des traitements, mais il est maintenant évident que les agents antirétroviraux ne posent pas tous les mêmes risques en ce qui concerne les maladies liées au vieillissement, ce qui favorise l'application de stratégies visant la santé à long terme d'abord et la suppression du VIH ensuite.

Les soins prodigués aux porteurs du VIH : les enjeux majeurs

Les nouvelles données issues de plusieurs grandes cohortes sont venues confirmer que l'enjeu majeur des soins prodigués aux patients aux prises avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est la protection contre les processus physiopathologiques liés au vieillissement et non pas contre un système immunitaire hypothéqué. Lors de l'étude de cohorte réalisée en Suisse auprès de porteurs du VIH (SHCS), seulement 15 % des décès ont été imputés au syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Selon les données relatives à la mortalité recueillies chez les 15 920 patients porteurs du VIH recrutés dans l'étude EuroSIDA, le risque de décès n'ayant rien à voir avec le sida, soit la majorité des décès, était proportionnel à l'exposition cumulative aux associations d'agents antirétroviraux. Dans le cadre d'une étude effectuée en Amérique du Nord, on a constaté que la filtration glomérulaire estimée, la séropositivité

FIGURE 1 | Mortalité lors de l'étude de cohorte réalisée en Suisse auprès de porteurs du VIH



ou la séronégativité à l'égard du virus de l'hépatite C (VHC), l'âge et l'hémoglobémie étaient de meilleurs facteurs de prédiction du décès que les facteurs propres au VIH pris isolément (se reporter à la Figure 1).

« Les maladies concomitantes indépendantes du VIH, notamment le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, les cancers hormis ceux définissant le sida et l'ostéoporose, prennent de plus en plus d'importance pour ce qui est des soins prodigués aux porteurs du VIH. Ces maladies, qui sont souvent liées au vieillissement, nous montrent que les besoins des patients qui survivent longtemps grâce à l'efficacité des traitements pharmacologiques n'ont plus les mêmes besoins », a déclaré la D^{re} Barbara Hasse, de la Division des maladies infectieuses et de l'épidémiologie hospitalière, de l'Hôpital universitaire de Zurich, en Suisse. La D^{re} Hasse, une des principales investigatrices de l'étude suisse, a affirmé que ces données, qui ont été colligées chez plus de 9 000 patients, illustrent de bien des manières l'importance des maladies n'ayant aucun lien avec le sida. Par exemple, le nombre médian de lymphocytes T CD4 calculé au moment du décès se chiffrait à 321 cellules/mm³, ce qui témoigne d'une immunodéficience légère.

Les maladies concomitantes indépendantes du VIH, notamment le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, les cancers hormis ceux définissant le sida et l'ostéoporose, prennent de plus en plus d'importance pour ce qui est des soins prodigués aux porteurs du VIH.

L'altération de la fonction rénale et l'issue de l'infection par le VIH

Le déclin de la fonction rénale est un des meilleurs exemples des répercussions des maladies liées au

vieillesse sur la mortalité. Bien que les maladies cardiovasculaires constituent une cause de décès beaucoup plus importante, chaque baisse de 10 mL/min/1,73 m² de la filtration glomérulaire estimée correspond à une hausse de 20 % du risque d'accident cardiovasculaire; le dysfonctionnement rénal joue donc un rôle important dans ce type d'accidents (George, E., et al. AIDS, vol. 24, n° 3, 2010, p. 387-394). Plus convaincantes encore, les nouvelles données présentées au cours de la conférence de cette année sur les rétrovirus et les infections opportunistes ont fait ressortir une corrélation directe entre le dysfonctionnement rénal et le décès. Après ajustements en fonction des nombreux facteurs entrant en ligne de compte, tels que l'âge, l'origine ethnique, le sida, le nombre de lymphocytes T CD4 et la séropositivité ou la séronégativité à l'égard du VHC, on a noté que le risque relatif approché (odds ratio) de décès chez les patients présentant une FG estimée inférieure à 60 mL/min/1,73 m² passait à 2,64 (p < 0,001) comparativement à ceux dont la FG estimée était plus élevée. Chez les sujets dont la FG estimée était inférieure à 30 mL/min/1,73 m², le risque de décès toutes causes confondues grimpeait à 5,33 (p < 0,001).

« La fonction rénale initiale est un facteur de prédiction indépendant de décès chez les porteurs du VIH et elle doit être évaluée systématiquement », a affirmé l'auteur de cette étude, M^{me} Fowzia Ibrahim, chercheuse universitaire en statistiques médicales, au King's College de Londres, au R.-U. Se fondant sur des données recueillies par le Consumer Health Information Consortium du Royaume-Uni chez 20 132 porteurs du VIH, dont 9,4 % sont décédés au bout d'une période médiane d'observation de 5,7 années, M^{me} Ibrahim a indiqué que l'altération de la fonction rénale, qui est répandue chez les personnes vieillissantes, semble s'accroître chez les porteurs du VIH. Selon M^{me} Ibrahim, il faudra étudier ce phénomène plus en profondeur.

Si la surveillance étroite de la fonction rénale des personnes vieillissantes infectées par le VIH semble justifiée, il n'en demeure pas moins que l'opportunité de l'instauration, dès le début du traitement, de stratégies visant à réduire le risque chez les personnes particulièrement vulnérables à ce chapitre alimente de plus en plus les débats. Par exemple, une nouvelle étude comparative a servi à évaluer l'effet du ténofovir, un agent antirétroviral d'usage courant qui a été étroitement relié au dysfonctionnement rénal, chez des patients également infectés par le virus de l'hépatite B (VHB). Une fois le traitement par le ténofovir amorcé et après ajustement en fonction, entre autres facteurs, de l'âge, de la race et de la charge virale, les chercheurs ont constaté que le risque relatif d'altération de la fonction rénale à 24 mois parmi les patients chez lesquels ils avaient noté un degré de fibrose supérieur à 3,0 au début de l'étude était 3,74 fois plus élevé (p = 0,005) que chez ceux qui présentaient une

fibrose moins marquée. L'âge moyen au sein de cet effectif de 137 patients était de 41,7 ans seulement.

Il ressort de ces résultats que « l'altération de la fonction rénale est un effet indésirable redouté du ténofovir... mais le risque à ce chapitre n'est pas distribué de manière uniforme », a déclaré la D^{re} Karine Lacombe, Ph. D., de l'Hôpital Saint-Antoine, de l'INSERM de Paris, en France. Même si les patients atteints d'une hépatopathie imputable à une hépatite sont particulièrement exposés aux effets néphrotoxiques de cet inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), l'importance de l'atteinte hépatique semble jouer un rôle prépondérant dans la détermination de l'ampleur du risque.

Une autre étude menée chez 890 patients est venue appuyer l'argument voulant que le risque préthérapeutique ait une influence majeure sur la possibilité qu'un traitement antirétroviral altère la fonction rénale. Au début de cette étude, la clairance de la créatinine était normale (définie par une FG estimée d'au moins 90 mL/min/1,73 m²) chez 64,4 % (573) des patients. Chez les autres patients, 30,4 % présentaient une altération légère (de 60 à 80 mL/min/1,73 m²) et 5,2 %, une altération modérée (de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) de leur fonction rénale. Tous les patients ont reçu du ténofovir. Au cours de la période d'observation qui a pu durer jusqu'à cinq ans dans certains cas, l'incidence de néphrotoxicité a été très faible chez les sujets dont la fonction rénale préthérapeutique était normale (0,4/100 années-personnes) ou légèrement altérée (2,5/100 années-personnes). En revanche, elle grimpeait à 10,7/100 années-personnes chez les sujets dont la fonction rénale était modérément affaiblie. Cette hausse de l'incidence de l'altération de la fonction rénale reflétée par la chute de la FG estimée s'accompagnait d'une augmentation du rapport des risques instantanés de mortalité toutes causes confondues. Au terme de la période d'observation, ce rapport était en effet cinq fois plus élevé chez les sujets dont la fonction rénale était modérément affaiblie que chez les sujets qui présentaient une fonction rénale normale ou légèrement altérée.

Selon l'investigatrice principale de cette étude, la D^{re} Alana Brennan, de la Faculté des sciences de la santé de l'Université du Witwatersrand, à Johannesburg, en Afrique du Sud, il est probable que le dysfonctionnement rénal observé chez les patients traités par le ténofovir soit largement relié à une néphropathie préexistante. La D^{re} Brennan a ajouté que d'un point de vue pratique et compte tenu de l'utilisation de plus en plus répandue du ténofovir, il est essentiel de procéder au dépistage de l'insuffisance rénale avant d'entreprendre le traitement pour en atténuer les effets néphrotoxiques.

Les maladies cardiovasculaires : comprendre la signification des facteurs de risque

Chez les porteurs du VIH vieillissants, on s'attend à ce que la principale cause de décès prématuré soit les maladies cardiovasculaires, mais il semblerait que les facteurs de risque qui entrent en jeu soient multiples et complexes. Les nouvelles observations tirées de l'analyse de la base de données Nationwide Inpatient Sample (NIS) des

États-Unis, où ont été versées les données de 293 175 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu en 2008, nous ont appris que l'âge médian des patients de ce groupe qui étaient porteurs du VIH était de 50 ans, soit cinq ans de moins ($p < 0,01$) que les sujets séronégatifs à l'égard du VIH. Or le risque relatif approché pour les néphropathies était 3,03 fois plus élevé ($p < 0,05$) dans le sous-groupe de patients séropositifs à l'égard du VIH et ces derniers risquaient davantage d'être atteints d'insuffisance rénale aiguë durant leur hospitalisation (14,9 % vs 8,2 %; $p < 0,01$). Cela dit, les porteurs du VIH étaient moins susceptibles d'être hypertendus (55,8 % vs 61 %; $p < 0,01$), hyperlipidémiques (9,2 % vs 12,5 %; $p < 0,01$) ou diabétiques (16,1 % vs 26,2 %; $p < 0,01$). En outre, le taux de mortalité en milieu hospitalier était plus élevé chez les patients séropositifs à l'égard du VIH (3,3 % vs 2,3 %; $p < 0,01$).

« D'après nos données, les patients séropositifs à l'égard du VIH qui sont hospitalisés pour cause de syndrome coronarien aigu sont jeunes et présentent moins de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires classiques, mais leur taux de mortalité est plus élevé », a déclaré

D'après nos données, les patients séropositifs à l'égard du VIH qui sont hospitalisés pour cause de syndrome coronarien aigu sont jeunes et présentent moins de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires classiques, mais leur taux de mortalité est plus élevé.

le Dr Joseph Timpone, du Département des maladies infectieuses, de l'Hôpital universitaire de Georgetown, à Washington. Le Dr Timpone a également ajouté que ces observations concordent avec les théories actuelles voulant que l'inflammation par régulation positive observée chez les porteurs du VIH pourrait intervenir dans l'évolution accélérée des maladies cardiovasculaires.

La complexité du rôle joué par les agents antirétroviraux dans la suppression des cytokines inflammatoires et de la réplication du VIH pourrait expliquer pourquoi il a été aussi difficile de démêler les effets de la maladie de ceux liés aux facteurs de risque, aux divers traitements antirétroviraux et aux maladies concomitantes, telles qu'une altération de la fonction rénale, sur le risque de maladies cardiovasculaires. Au début, plusieurs études de cohorte de grande envergure ont incriminé les inhibiteurs de protéase dans la hausse du risque de maladies cardiovasculaires, mais il restait à préciser si cet effet était consécutif à l'augmentation des concentrations du cholestérol des lipoprotéines de basse densité qui était souvent observée avec les agents de première génération ou s'il s'agissait plutôt d'un effet indésirable exercé directement sur la fonction cardiovasculaire. Par la suite, une étude comparative réalisée avec répartition aléatoire des sujets et plusieurs études d'observation ont permis de faire le rapprochement entre l'abacavir, un INTI, et une hausse du risque de maladie cardiovasculaire, mais aucun mécanisme expliquant cette hausse n'a pu être mis au jour. En outre, plusieurs autres séries de données, y compris celles issues d'une autre étude comparative

réalisée avec répartition aléatoire des sujets, n'ont pas permis de confirmer cette augmentation du risque. Une évaluation approfondie de nouvelles données de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis n'a mis en lumière aucune augmentation du risque.

« Nous avons réuni 26 essais comparatifs avec répartition aléatoire des sujets menés de 1996 à 2010 et nous les avons analysés. Cinq de ces essais avaient été réalisés par l'ACTG [AIDS Clinical Trials Group], cinq par des centres universitaires et 16 étaient tirés de la base de données du fabricant, a affirmé le Dr Kendall Marcus, du Centre médical pour vétérans de Washington D. C., qui a piloté cette métaanalyse au nom de la FDA. Nous avons été incapables d'établir une relation significative sur le plan statistique entre l'utilisation de l'abacavir et l'infarctus du myocarde [IM]. »

Cette analyse a porté sur 9832 sujets. De ce nombre, 5028 avaient reçu de l'abacavir, ce qui n'avait pas été le cas des 4840 autres. Dans l'ensemble, la différence observée au chapitre du risque s'élevait à 0,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : de -0,24 à 0,30 % [se reporter au Tableau 1]).

TABLEAU 1 | Résultats de l'analyse des données issues des essais

Études	Manifestations/sujets			
	Abacavir	Sans abacavir	(IC à 95 %) ¹	RRA selon MH (IC à 95 %) ²
GSK	6/2341	9/2367	-0,11 % (-0,43 %, 0,21 %)	0,70 (0,25, 2,00)
NIH	12/1985	9/1610	0,03 % (-0,45 %, 0,51 %)	1,06 (0,43, 2,61)
Centres universitaires	6/702	4/863	0,31 % (-0,53 %, 1,16 %)	1,60 (0,46, 5,62)
Total	24/5028	22/4840	0,008 % (-0,26 %, 0,27 %)	1,02 (0,56, 1,84)

¹ Différence au chapitre du risque, méthode de Mantel-Haenszel
² Risque relatif approché, méthode de Mantel-Haenszel. Cette méthode n'a pas été appliquée aux études pendant lesquelles aucun incident ne s'était produit dans les deux groupes.
Adapté de Ding, X., et al. Présenté dans le cadre de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes de 2011, résumé 808.

Cela dit, après ajustement en fonction des facteurs de risque établis, deux nouvelles études sont venues enrichir les données selon lesquelles les porteurs du VIH risquent davantage de subir un IM et d'autres accidents cardiovasculaires. Une étude réalisée auprès de 81 229 vétérans américains a révélé – après ajustement en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, de la présence d'une hypertension, d'une hyperlipidémie et de l'usage du tabac – une hausse du rapport des risques instantanés de 86 % (rapport des risques instantanés : 1,86; IC à 95 % : de 1,54 à 2,26) chez des patients séropositifs à l'égard du VIH comparativement à ceux qui étaient exempts de ce virus. Après ajustement en fonction des facteurs de risque, le nombre de lymphocytes T CD4, le taux d'ARN du VIH et l'exposition aux diverses classes d'agents antirétroviraux déterminés au début de l'étude n'ont pas été associés à une hausse du risque.

« Plusieurs études d'observation antérieures ont permis d'établir un lien entre le VIH et une augmentation du risque d'IM, mais il faut absolument tenir compte des variables confusionnelles, a soutenu le Dr Matthew Freiberg, de l'École de médecine de l'Université de Pittsburgh, en Pennsylvanie. Ces données nous portent à croire que l'intensification de nos efforts pour évaluer et corriger les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires

aura une importance capitale pour les porteurs du VIH vieillissants. »

Préservation des fonctions neurocognitives : quand doit-on commencer

On pourrait tirer la même conclusion pour ce qui est de l'évaluation et de la correction des facteurs de risque de déclin des fonctions neurocognitives chez les patients infectés par le VIH. Bien que de nombreuses études aient permis de documenter une incidence élevée de déclin des fonctions neurocognitives chez les sujets séropositifs après ajustement en fonction de l'âge, de nouvelles données ont permis d'établir une corrélation entre, d'une part, la pénétration du liquide céphalorachidien (LCR) par les agents antirétroviraux et, d'autre part, une charge virale faible à l'intérieur de ce liquide et un meilleur bilan neuropsychologique. Au cours d'une étude présentée par le Dr Gabriele Arendt, de l'Hôpital universitaire de Düsseldorf, en Allemagne, la pénétration du LCR par une association d'agents antirétroviraux donnée a été évaluée d'après l'échelle de pénétration du LCR (2010). Les auteurs ont constaté une corrélation négative entre les scores obtenus sur cette échelle et la charge virale du LCR, de sorte que plus la pénétration est prononcée, plus la charge virale du LCR est faible. Plus le score est élevé, meilleurs sont les résultats du bilan cognitif (se reporter au Tableau 2).

TABLEAU 2 | Classement en fonction du degré de pénétration du LCR (2010)

	4	3	2	1
INTI	Zidovudine	Abacavir	Didanosine	Ténofovir
		Emtricitabine	Lamivudine	Zalcitabine
			Stavudine	
INNTI	Névirapine	Delavirdine	Étravirine	
		Éfavirenz		
IP	Indinavir-r	Darunavir-r	Atazanavir-r	Nelfinavir
		Fosamprenavir-r	Atazanavir	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir-r
		Lopinavir-r		Saquinavir
				Tipranavir-r
Inhibiteurs de fusion/pénétration		Maraviroc		Enfuvirtide
Inhibiteurs de l'intégrase		Raltégravir		

Adapté d'Antinori, A., et al. Présenté dans le cadre de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes de 2011, résumé 426.

Il était à prévoir qu'une meilleure pénétration du LCR soit associée à une réduction de la charge virale de ce liquide, mais nous avons aussi noté une différence au chapitre du bilan cognitif sur le plan clinique.

nous avons aussi noté une différence au chapitre du bilan cognitif sur le plan clinique. Il faudra toutefois poursuivre les recherches », a ajouté le Dr Arendt.

« Il était à prévoir qu'une meilleure pénétration du LCR soit associée à une réduction de la charge virale de ce liquide, mais

Ces observations ont été étayées par les résultats d'une autre étude ayant aussi reposé sur l'utilisation de l'échelle de pénétration du LCR (2010). Au cours de cette étude, on a analysé des échantillons de plasma obtenus chez 219 patients infectés par le VIH. Ces analyses ont révélé qu'un score de pénétration du LCR de 6,0 ou plus était un facteur de prédiction très puissant de taux de VIH non détectables (moins de 50 copies d'ARN/mL). À l'inverse, un score inférieur à 6,0 a été relié à une charge virale décelable dans le LCR. Or le score obtenu sur cette échelle n'avait pas la même valeur prévisionnelle pour la charge virale plasmatique.

« Ces observations nous ont appris que les associations d'antirétroviraux dotées de propriétés comparables pour combattre la virmie plasmatique ne sont pas interchangeables pour qui veut abaisser la charge virale du LCR, a déclaré le Dr Andrea Antinori, de l'Institut national des maladies infectieuses Lazzaro Spallanzani, de Rome, en Italie. Il nous faudra recueillir plus de données pendant des périodes d'observation plus longues si nous voulons savoir si l'élimination du virus du LCR permet de raréfier les complications neurocognitives. »

Les efforts déployés pour différencier les traitements antirétroviraux en fonction de leur aptitude à éliminer le VIH du LCR et réduire le risque de démence sont représentatifs d'un mouvement qui prend de plus en plus d'ampleur vers l'individualisation des traitements pharmacologiques. Pendant de nombreuses années, on s'est employé à choisir des associations d'antirétroviraux en fonction de leur simplicité et de leur tolérabilité. Bien que ces caractéristiques gardent toute leur importance, les données actuelles incitent à penser qu'il serait plus prudent de personnaliser les traitements à la lumière du risque de maladies liées au vieillissement, maladies qui semblent exacerbées par le VIH.

Conclusion

Les données relatives à la mortalité nous ont appris que les porteurs du VIH vivant dans les pays où les agents antirétroviraux sont facilement accessibles risquent davantage de mourir des suites d'autres maladies que de cette infection. Les observations selon lesquelles les affections liées au vieillissement, telles que l'affaiblissement de la fonction rénale, les maladies cardiovasculaires et la démence, surviennent plus tôt et évoluent plus rapidement chez les porteurs du VIH, ont provoqué un virage dans les méthodes de prise en charge visant à prolonger la survie de ces patients. Il faudra donc dresser plus tôt le bilan des facteurs de risques des patients, ceux-ci variant d'un patient à l'autre, pour pouvoir intervenir de manière judicieuse, par exemple en sélectionnant les traitements antirétroviraux qui conviennent le mieux. ●

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés.