

6^e Conférence de l'IAS sur la pathogénèse, le traitement et la prévention du VIH (IAS 2011)

Les INTI : Faire la part des choses en matière de risques chez les porteurs du VIH vieillissants

Rome – Dans la plupart des pays industrialisés, y compris le Canada, tous s'entendent pour dire que le vieillissement accéléré est le plus grand obstacle à la prolongation de la survie des porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les premiers indices d'une morbidité survenant anormalement tôt dans la vie de ces patients sont apparus il y a plusieurs années, lorsqu'on a constaté une augmentation de la fréquence des incidents cardiovasculaires chez des patients infectés par le VIH pourtant relativement jeunes. Or il est évident aujourd'hui que les maladies liées au vieillissement se produisent plus tôt dans la vie et qu'elles touchent un large éventail de systèmes physiologiques, qu'il s'agisse des reins, du squelette ou du système nerveux central (SNC). Les participants à la réunion de 2011 de l'IAS ont reconnu l'urgence de maîtriser les maladies liées au vieillissement dans les régions du monde où l'âge médian des porteurs du VIH est en hausse. Si tout semble indiquer que les processus inflammatoires provoqués par le VIH interviennent énormément dans l'accélération du vieillissement, il n'en demeure pas moins que le choix personnalisé d'agents pharmacologiques destinés à empêcher l'exacerbation du risque de manifestations liées à l'âge est aussi appelé à jouer un rôle majeur dans les stratégies axées sur la réduction de ce risque.

Le fait que les processus pathologiques liés au vieillissement accéléré chez les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inquiètent le corps médical n'a rien de nouveau. Toutefois, les données accumulées nous permettent maintenant de prendre du recul et, partant, de mieux évaluer le risque, de mieux comprendre les facteurs de risque propres aux différents types de maladies liées au vieillissement et d'avoir une vision plus précise des moyens à prendre pour réduire ce risque au minimum. Auparavant, certaines de ces préoccupations étaient suscitées par les variations observées au chapitre des manifestations de substitution plutôt que par les manifestations réelles, par exemple, la

Il est aujourd'hui évident que les processus du vieillissement se déroulent à une vitesse accélérée chez les porteurs du VIH, y compris ceux dont la charge virale est abaissée de manière optimale, mais nous en sommes encore à déterminer quelles sont les stratégies à appliquer pour réduire les risques d'incidents.

déperdition osseuse versus l'incidence de fracture. Or comme une plus forte proportion de patients atteint aujourd'hui l'âge auquel ces incidents se produisent, le risque véritable peut être calculé avec une précision toute nouvelle.

« Il est aujourd'hui évident que les processus du vieillissement se déroulent à une vitesse accélérée chez les porteurs du VIH, y compris ceux dont la charge

virale est abaissée de manière optimale, mais nous en sommes encore à déterminer quelles sont les stratégies à appliquer pour réduire les risques d'incidents », a affirmé la D^{re} Judith Feinberg, Professeure de médecine, à l'École de médecine de l'Université de Cincinnati, en Ohio. Présidant l'un des nombreux symposiums tenus dans le cadre de la réunion de 2011 de l'IAS, dont le thème était le vieillissement prématuré, la D^{re} Feinberg a indiqué que les soins anti-VIH seront probablement redéfinis en fonction des efforts déployés pour pondérer les risques relatifs.

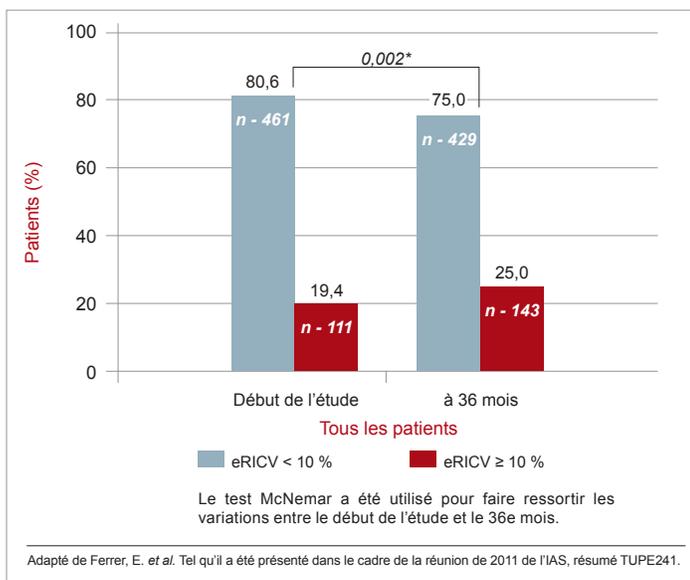
Parvenir à réduire le risque de nature cardiovasculaire

À la réunion de l'IAS de cette année, les discussions ont surtout porté sur l'altération de la fonction rénale et la déperdition osseuse. Cela n'atténue en rien l'importance des préoccupations que suscite le risque d'incidents cardiovasculaires prématurés, mais les données accumulées à ce jour laissent suggérer que ce risque est facilement mesurable au moyen des méthodes classiques de stratification. Ce constat clinique a en particulier été confirmé lors d'une étude de cohorte prospective multicentrique d'assez grande envergure. D'après les données présentées par la D^{re} Elena Ferrer, de l'Unité chargée du VIH au Service des maladies infectieuses de l'Hôpital universitaire de Bellvitge, à Barcelone, en Espagne, le pourcentage de patients (n = 572) dont le risque d'incident cardiovasculaire estimé à 10 ans était supérieur à 10 % avait grimpé de 19 à 25 % ($p = 0,002$) en trois ans seulement, mais la nature des facteurs de risque incriminés dans cette hausse n'a été une surprise pour personne (Figure 1).

« La proportion croissante de patients présentant un risque modéré ou élevé d'incident cardiovasculaire a été reliée aux facteurs de risque classiques, », a déclaré la D^{re} Ferrer. Elle a également précisé que l'âge moyen au sein de la cohorte se situait à 41 ans seulement, les extrêmes étant de 22 et de 83 ans. Fait remarquable, l'hyperlipidémie est devenue un facteur de risque d'incident cardiovasculaire de moins en moins important avec le temps en raison de l'utilisation accrue des statines. Les chercheurs ont aussi constaté une certaine baisse du risque grâce au renoncement au tabac, mais cette réduction a été annulée par l'augmentation du tour de taille et les taux plus élevés d'hypertension, des problèmes qui d'ailleurs, sont également très répandus chez les personnes séronégatives à l'égard du VIH.

Il ressortait implicitement de cette étude, entre autres, que la prise en charge des risques d'incident cardiovasculaire repose encore et toujours pour une large part sur la correction des habitudes de vie et l'utilisation des statines

FIGURE 1 | Estimation du risque d'incident cardiovasculaire (eRICV) à 36 mois



lorsqu'elle se justifie. Les changements ponctuels apportés aux traitements antirétroviraux aux fins de prise en charge de ces risques importerait donc moins. Dans l'ensemble, les dyslipidémies associées à certains agents antirétroviraux, notamment les inhibiteurs de protéases (IP), sont faciles à déceler et peuvent habituellement être traitées à l'aide d'agents hypolipémiants.

L'altération de la fonction rénale : plus facile à prévenir qu'à guérir

À l'inverse, la possibilité de modifier les traitements antirétroviraux pour abaisser les risques d'altération de la fonction rénale, de déperdition osseuse et de détérioration des fonctions cognitives suscite un vif intérêt. Le déclin de la

Il est possible d'obtenir une amélioration de la fonction rénale en remplaçant des agents antirétroviraux connus pour leur néphrotoxicité par d'autres qui en sont dépourvus. De tels remplacements ne font reculer l'altération de la fonction rénale que légèrement, mais ils peuvent jouer un rôle de première importance en prévenant toute détérioration.

fonction rénale, notamment, qui est lui aussi étroitement lié à une hausse du risque d'incident cardiovasculaire, est un processus insidieux qui peut se révéler difficile à renverser une fois qu'il est enclenché.

« Les cliniciens savent maintenant que les altérations de la fonction rénale sont monnaie courante chez les porteurs du VIH, mais ils ignorent encore quelles sont les mesures à prendre lorsque apparaissent des signes de

dysfonction rénale, tels qu'une hausse de la protéinurie ou de la créatininémie sérique », a affirmé la D^{re} Lisa Manzini, du Département de sciences biomédicales, de l'Université de Modène, en Italie. Auteure principale d'une étude rétrospective réalisée chez des patients qui avaient changé de traitement antirétroviral, la D^{re} Manzini a mentionné qu'il est possible d'obtenir une amélioration de la fonction rénale en remplaçant des agents antirétroviraux connus pour leur néphrotoxicité par d'autres qui en sont dépourvus. De tels

remplacements ne font reculer l'altération de la fonction rénale que légèrement, mais ils peuvent jouer un rôle de première importance en prévenant toute détérioration ultérieure. »

Cette étude a servi à évaluer des patients qui sont passés d'un traitement par le ténofovir, qui est l'un des agents antirétroviraux les plus étroitement reliés à des effets néphrotoxiques, à un traitement par l'abacavir, qui est aussi un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), mais qui n'a pas été fortement relié à la dysfonction rénale. Ce remplacement était motivé par la présence d'une protéinurie chez la moitié environ de ces 83 patients; pour l'autre moitié des patients, il s'expliquait par une hausse de la créatininémie sérique ou par une hypophosphorémie. Seulement 22 % des patients étaient hypertendus au moment du remplacement, environ le tiers était également atteint d'une hépatite et un autre tiers avait déjà connu une manifestation du syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Si aucune variation significative n'a été observée au chapitre de la créatininémie sérique ou de la filtration glomérulaire estimée dans les six mois qui ont suivi le remplacement, en revanche, une réduction significative de la protéinurie a été objectivée ($p < 0,001$).

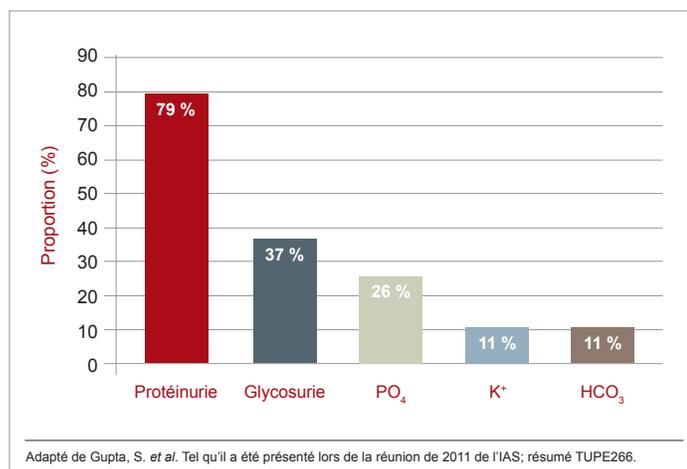
« Certains des remplacements ont eu lieu en réaction aux tout premiers signes de néphrotoxicité, ce qui montre bien à quel point le ténofovir inquiète », a déclaré la D^{re} Manzini. Elle a ajouté : « Il n'existe pas de lignes directrices à ce chapitre et peu de données viennent confirmer l'amélioration de l'issue du traitement consécutivement à un remplacement d'agents antirétroviraux dès les premiers signes de dysfonction rénale. Il n'empêche que nous avons observé une réduction significative de la protéinurie malgré un temps d'observation plutôt court, et ce, chez des patients dont la fonction rénale n'était pas si compromise que cela ».

Très peu de patients traités par le ténofovir seront aux prises avec des effets néphrotoxiques à long terme, mais le problème, c'est de repérer ceux qui y sont particulièrement vulnérables, surtout si l'atteinte rénale est irréversible. Lors d'une autre étude, des chercheurs ont tenté de recenser les facteurs de risque du syndrome de Fanconi chez des patients prenant du ténofovir. Or ils ont constaté qu'un ralentissement de la filtration glomérulaire estimée avant la mise en route du traitement par ce médicament, des antécédents d'exposition au lopinavir potentialisé par le ritonavir (LPV/r), ainsi qu'une concentration élevée de bilirubine directe au départ constituaient des facteurs de risque à ce chapitre. Cela dit, l'abandon du traitement par le ténofovir après l'apparition du syndrome de Fanconi n'a pas forcément permis de le faire reculer.

« Au terme de 48 semaines de suivi, la protéinurie s'était normalisée dans près de 60 % des cas, mais la filtration glomérulaire estimée était revenue à l'intérieur des limites de la normale chez moins de la moitié des patients », a affirmé le D^r Samir K. Gupta, de la Division des maladies infectieuses de l'École de médecine de l'Université de l'Indiana, à Indianapolis. Le D^r Gupta a tenu à insister sur la variabilité du tableau clinique en présentant ces données, qui ont été recueillies dans neuf centres de recherche auprès de 19 patients atteints du syndrome de Fanconi

et de 37 témoins. Bien que la faiblesse de la filtration glomérulaire estimée ait été un trait caractéristique (concentration médiane de 41 mL/min/1,73 m²) de ces patients, seulement 79 % d'entre eux présentaient une protéinurie pathologique, 37 %, une glycosurie et 11 %, une hyperkaliémie (Figure 2).

FIGURE 2 | Situation au début de l'étude



Un des facteurs de risque de néphrotoxicité associés aux agents antirétroviraux pourrait être un faible poids corporel si l'on se fie aux données collectées dans une cohorte de patients suivis dans un centre de recherche japonais consécutivement à une altération de leur fonction rénale imputable au ténofovir. L'incidence de dysfonctionnement rénal lié au ténofovir au sein de cette population de 495 patients se chiffrait à 19,6 %; les auteurs ont établi un lien significatif entre cette complication, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC). En effet, même avec un poids corporel médian de 61 kg seulement au sein de cette population, chaque réduction de 5 kg supplémentaire était assortie d'une hausse de 23 % du rapport des risques instantanés de dysfonctionnement

rénal (RRI : 1,23; IC à 95 % : de 1,10 à 1,37; $p < 0,001$). Les auteurs ont noté un effet sur le risque similaire au fur et à mesure que l'IMC diminuait. Selon les résultats de l'analyse multidimensionnelle, les autres facteurs de risque seraient les suivants : une filtration glomérulaire élevée au départ, une créatininémie sérique faible au départ, l'âge avancé, l'usage du tabac, une hépatite C concomitante et l'emploi d'un autre agent néphrotoxique.

« La relation entre le dysfonctionnement rénal associé au ténofovir et le poids corporel n'a pas beaucoup été étudiée. Nos observations nous portent à croire qu'il s'agit d'un facteur important qui pourrait expliquer la fréquence relativement élevée de cette complication Japon », a déclaré le Dr Takeshi Nishijima, de la Clinique du sida, du Centre national de santé et de médecine globales, à Tokyo, au Japon. « Il se peut que ce soit un problème majeur dans d'autres populations de patients ayant un faible poids corporel », a-t-il ajouté.

Les fractures ostéoporotiques : comparaison des incidents

De toutes les études qui ont été effectuées sur les maladies liées au vieillissement et qui ont été présentées dans le cadre de la réunion de 2011 de l'IAS, l'une des plus dignes d'intérêt est sans contredit celle qui a porté sur l'incidence de fractures ostéoporotiques sur fond de traitement antirétroviral. Il s'agit de l'une des premières études de grande envergure qui ait tenu compte de ces manifestations elles-mêmes plutôt que de l'IMC, une manifestation de substitution. Or cette étude a permis de constater que l'incidence de fractures était plus élevée chez les patients exposés aux IP potentialisés par le ritonavir plutôt qu'aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et chez les patients exposés au ténofovir plutôt qu'à l'abacavir. Cette hausse était modeste et sa signification statistique n'a pas résisté à une analyse multidimensionnelle tenant compte de variables confusionnelles telles que l'âge, l'IMC, le sexe et l'utilisation

TABLEAU 1 | Risque de fracture ostéoporotique en fonction du type de traitement antirétroviral

Médicament ou catégorie de médicaments	Années-patients d'exposition	Rapport des risques instantanés par année d'exposition (intervalle de confiance à 95 %; valeur de p)		
		Analyse unidimensionnelle	1 ^{er} modèle d'analyse multidimensionnelle	2 ^e modèle d'analyse multidimensionnelle
Ténofovir	46062	1,08 (1,02-1,15; 0,010)	1,04 (0,98-1,11; 0,168)	1,01 (0,93-1,10; 0,771)
Abacavir	24251	0,99 (0,93-1,05; 0,737)	0,95 (0,89-1,02; 0,157)	0,95 (0,88-1,02; 0,141)
Traitement antirétroviral comprenant des inhibiteurs de protéases potentialisés (IP/r)	32786	1,09 (1,03-1,16; 0,003)	1,06 (0,998-1,126; 0,057)	1,07 (0,99-1,16; 0,091)
Traitement antirétroviral comprenant un INNTI	49280	0,99 (0,95-1,04; 0,715)	0,96 (0,91-1,01; 0,077)	0,98 (0,92-1,04; 0,420)
Traitement antirétroviral comprenant des analogues de la thymidine	70472	1,01 (0,98-1,05; 0,496)	0,97 (0,94-1,01; 0,121)	0,98 (0,93-1,04; 0,554)

[Exposition cumulative aux antirétroviraux et risque de fracture ostéoporotique]

Adapté de Bedimo, R. et al. Tel qu'il a été présenté lors de la réunion de 2011 de l'IAS; résumé MOAB0101.

d'autres médicaments possiblement néphrotoxiques. Cela n'atténue en rien l'importance de cette étude, car elle a permis de recueillir des données sur ces complications même si l'âge moyen de l'effectif n'était que de 45 ans.

« Selon les résultats de l'analyse unidimensionnelle, le risque de fracture ostéoporotique était environ 10 % plus élevé avec le ténofovir qu'avec l'abacavir, mais d'autres facteurs, tels que l'usage du tabac et un IMC inférieur à 20, se sont révélés des facteurs de prédiction plus puissants. En outre, la signification statistique de la hausse du rapport des risques instantanés n'a pas tenu après que nous ayons pris en compte ces autres variables », a rapporté le Dr Roger Bedimo, du Système de soins de santé pour vétérans du Nord du Texas, à Dallas. Le Dr Bedimo a ajouté que ses collègues et lui avaient noté une augmentation relative semblable dans le cas des traitements d'association comprenant un IP par rapport à un INTI potentialisé, mais qu'encore là, la prise en compte des facteurs de risque classiques s'était traduite par la perte de la signification statistique (Tableau 1).

Le fait que la différence enregistrée soit passée sous le seuil de la signification statistique après la prise en compte d'autres facteurs de risque n'exonère pas le ténofovir de tout risque. Il est possible que l'on doive suivre un groupe de patients plus âgés pendant plus longtemps pour confirmer quelque effet que ce soit au fil du temps, mais cette étude garde toute son importance en raison de sa conception axée sur la complication elle-même. Les multiples données qui témoignent de l'apparition prématurée des maladies liées au vieillissement chez les porteurs du VIH, dont celles qui sont issues des nombreuses études présentées dans le cadre de la réunion de l'IAS, reposent sur l'évaluation de paramètres de substitution, qui ne sont pas forcément représentatifs du risque réel ou ni véritablement utiles pour déterminer l'influence des diverses stratégies sur les paramètres objectifs, notamment la morbidité mesurable et la mortalité.

La détérioration des fonctions cognitives : à la recherche d'une signification clinique

Un exemple possible de l'importance d'effectuer des études sur l'issue clinique est la difficulté que les chercheurs ont eue jusqu'à maintenant à combiner des agents antirétroviraux offrant à la fois une bonne pénétration du système nerveux central et une réduction notable sur le plan clinique du risque de détérioration des fonctions cognitives. D'après les données du Réseau ontarien de traitement du VIH présentées lors de la réunion de l'IAS, l'analyse comparative du bilan neuropsychologique dressé chez 255 patients soumis à une série de tests n'a pas permis de faire le moindre rapprochement entre un traitement antirétroviral doté d'une bonne pénétration du SNC (score CPE) et une détérioration des fonctions cognitives.

Cela ne veut pas dire pour autant que l'échelle de pénétration du LCR, un système officiel servant à évaluer la

maîtrise du VIH offerte théoriquement par un agent antirétroviral quelconque dans le SNC, n'est pas importante, mais bien que les recherches visant à trouver de meilleurs traitements ne devront vraisemblablement plus reposer uniquement sur la détermination du score CPE. Selon Sean B. Rourke, qui a présenté ces données au nom du Réseau ontarien de traitement du VIH : « Nous devons ajouter aux facteurs dont nous tenons déjà compte d'autres variables telles que le facteur temps, la durée de l'infection par le VIH et la durée du traitement antirétroviral ». Le fait que des scores CPE élevés ne se soient pas traduits par une atténuation du déclin des fonctions cognitives met en lumière l'importance de modifier les traitements en fonction des bienfaits observés plutôt qu'en se fondant sur des hypothèses qui pourraient se révéler trop simplistes pour expliquer le large éventail de variables qui ont une influence sur les résultats cliniques (Tableau 2).

Nous devons ajouter aux facteurs dont nous tenons déjà compte d'autres variables telles que le facteur temps, la durée de l'infection par le VIH et la durée du traitement antirétroviral.

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

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir	Didanosine	Ténofovir
		Emtricitabine	Lamivudine	Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine	Etravirine	
		Efavirenz		
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r	Atazanvir-r	Nelfinavir
		Fosamprenavir-r	Atazanavir	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir-r
		Lopinavir-r		Saquinavir
				Tipranavir-r
Fusion/Entry Inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Intégrase Inhibitors		Raltegravir		

Adapté de Letendre, S. et al. Tel qu'il a été présenté lors de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes de 2010, résumé 430.

Conclusion

Nous disposons maintenant d'une abondance de données concluantes selon lesquelles les maladies liées au vieillissement surviennent plus tôt dans la vie des porteurs du VIH. Les soupçons se tournent nettement vers le stress imposé à plusieurs systèmes et appareils par l'inflammation chronique imputable à l'infection par le VIH, mais il se peut que de multiples influences interviennent, y compris les habitudes de vie et les traitements antirétroviraux. Bon nombre des questions entourant les maladies liées au vieillissement trouveront réponse dans les données que sont à colliger des pays tels que le Canada, où la proportion de porteurs du VIH au seuil de l'âge mûr, voire de la vieillesse, augmente. La suite des événements constituera une excellente occasion de réaliser des études axées sur les résultats qui serviront de fondement aux prochaines normes factuelles en matière de soins de santé optimaux. ●

Ce rapport de conférence et les diapositives qui s'y rattachent se trouvent sur le site Web suivant : www.TheMedicalXchange.com

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 document est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}