

LE
PORTEUR
DU VIH
VIEILLISSANT

Aperçu

Anita Rachlis, M. D., M. Éd., FRCCP

Université de Toronto
Toronto, Ontario

Les maladies cardiovasculaires

Dominique Costagliola, Ph. D.

Université Pierre et Marie Curie
Paris, France

L'altération de la fonction rénale

Derek M. Fine, M. D.

École de médecine Johns Hopkins
Baltimore, Maryland

Le déficit neuro-cognitif

Bruce James Brew, M. D.

Université de la
Nouvelle-Galles-du-Sud
Sydney, Australie

L'ostéoporose

Greg Bondy, M. Sc., M. D., FRCCP

Université de Colombie-Britannique
Vancouver, Colombie-Britannique

LE PORTEUR DU VIH VIEILLISSANT

Aperçu

Anita Rachlis, M.D., M. Éd., FRCPC

Professeure, Département de médecine, Division d'infectiologie
Centre des sciences de la santé Sunnybrook
Université de Toronto
Toronto, Ontario

Les maladies cardiovasculaires

Dominique Costagliola, Ph. D.

Service d'infection, Hôpital Pitié-Salpêtrière
Université Pierre et Marie Curie
Paris, France

Altération de la fonction rénale

Derek M. Fine, M. D.

Professeur agrégé de médecine, Division de la néphrologie
École de médecine de l'université Johns Hopkins
Baltimore, Maryland

Le déficit neuro-cognitif

Bruce James Brew, M. D.

Professeur de médecine (neurologie)
Université de la Nouvelle-Galles-du-Sud
Sydney, Australie

L'ostéoporose

Greg Bondy, M. Sc., M. D., FRCPC

Professeur agrégé de clinique
Départements de médecine et de pathologie
Université de Colombie-Britannique
Vancouver, Colombie-Britannique

The Medical XChange^{MC} offre des activités de formation médicale continue aux professionnels de la santé. Nos services comprennent, entre autres, des programmes de FMC en ligne, des articles publiés dans des revues médicales évaluées par des comités de lecture, ainsi que des actualités médicales issues de conférences données dans le cadre de congrès scientifiques agréés tenus partout dans le monde.

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 cette synthèse clinique 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.

Cette synthèse clinique et les diapositives qui s'y rattachent se trouvent sur le site Web suivant : www.TheMedicalXchange.com.

Directrice scientifique invitée

Anita Rachlis, M.D., M. Éd., FRCPC

Professeure, Département de médecine, Division d'infectiologie
Centre des sciences de la santé Sunnybrook
Université de Toronto
Toronto, Ontario

le porteur du VIH vieillissant :

aperçu

Les maladies liées à l'âge, telles que l'athérosclérose et l'ostéoporose, s'observent plus tôt dans la vie des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) que chez celles qui ne le sont pas. Ce vieillissement apparemment accéléré pourrait s'expliquer de plusieurs manières, entre autres par la persistance de la régulation positive exercée sur la réaction inflammatoire et par les effets indésirables des traitements antirétroviraux. L'accélération du processus de vieillissement est une menace pour l'espérance de vie des porteurs du VIH, même si leur fonction immunitaire a été renforcée et si le virus reste sous les seuils de détection. Le risque de contracter certaines maladies en particulier varie d'un patient à l'autre. Cela dit, il apparaît important maintenant d'attirer l'attention de la communauté médicale sur la possibilité de corriger ou de mettre en échec les facteurs de risque de lésions irréversibles aux organes cibles. En règle générale, les processus liés au vieillissement, tels que la déperdition osseuse et la détérioration des fonctions neuro-cognitives, semblent se manifester au moins une dizaine d'années plus tôt en moyenne chez les porteurs du VIH que chez les personnes séronégatives à l'égard de ce virus. Au Canada, où le nombre des plus de 50 ans séropositifs ne cesse d'augmenter, il est à prévoir que l'importance accordée aux stratégies visant à anticiper et à corriger les facteurs de risque dans le cadre de la prise en charge des porteurs du VIH ne pourra que croître.

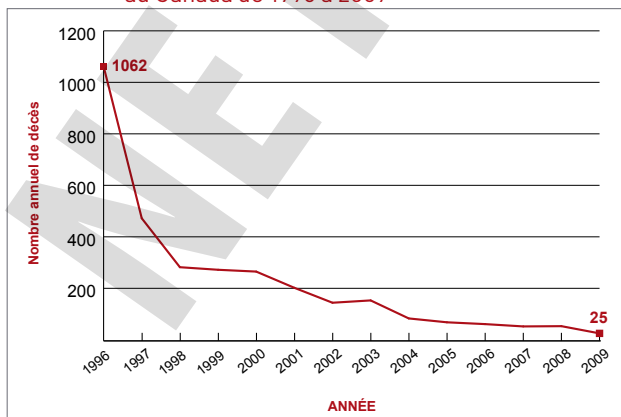
Le vieillissement des porteurs du VIH : données épidémiologiques

Au Canada, tout comme dans d'autres pays où les agents antirétroviraux sont aisément accessibles, on note une augmentation du nombre de patients qui franchissent le cap de la cinquantaine grâce à l'efficacité de ces traitements pour garder la maîtrise du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)^{1, 2}. Cette stratification en fonction de l'âge, qui est utilisée par l'Agence de la santé publique du Canada pour suivre le comportement épidémiologique du VIH et du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida)³, pourrait présenter un grand intérêt, car il est de plus en plus évident que les porteurs du VIH qui prennent de l'âge présentent des problèmes particuliers. Les patients âgés sont depuis longtemps surreprésentés parmi les sidéens comparativement à leur représentation au sein de l'ensemble des porteurs du VIH¹, mais la possibilité que l'infection par le VIH vienne compliquer, ou même accélérer les processus pathologiques liés au vieillissement⁴, tels que les maladies cardiovasculaires⁵, l'insuffisance rénale⁶, l'ostéoporose⁷, les hépatopathies⁸ et la détérioration des fonctions neuro-cognitives⁹, suscite de plus en plus d'inquiétude.

Au Canada, le vieillissement de la population composée des porteurs du VIH peut s'expliquer de deux manières. La première, c'est l'augmentation de la proportion de patients qui contractent cette infection passé l'âge de 50 ans. En effet, près de 15 % des patients nouvellement infectés par le VIH ont franchi le cap de la cinquantaine, un pourcentage qui a presque doublé depuis la fin des années 90³. La deuxième, c'est la prolongation de la survie attribuable à l'efficacité des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA ou HAART, en anglais). Même si la proportion de porteurs du VIH âgés de plus de 50 ans a connu une très légère hausse au cours des 10 dernières années, les jeunes étant encore aujourd'hui les victimes de la majorité des nouvelles infections¹⁰, le nombre absolu de sujets âgés qui sont séropositifs, quant à lui, a augmenté parallèlement au nombre total d'infections, qui se chiffrait, selon les estimations, à plus de 70 000 à la fin de 2010¹.

Si l'élimination soutenue et durable du VIH demeure essentielle à la survie des porteurs de ce virus, il n'en demeure pas moins que les décès imputables au sida sont rares de nos jours au Canada. En 2009, on a dénombré 25 décès causés par ce syndrome, soit une réduction de 84 % depuis 2003, et ce, en dépit d'une hausse substantielle du nombre de personnes vivant avec le VIH (voir la Figure 1)¹⁰.

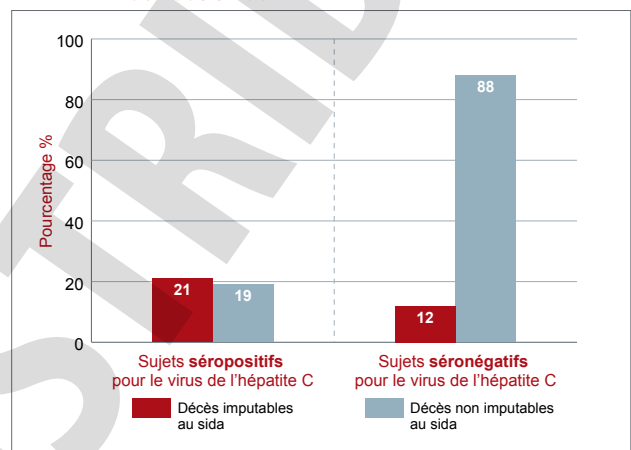
FIGURE 1 | Nombre de décès causés par le sida au Canada de 1996 à 2009



Adapté de *Le VIH et le sida au Canada, rapport de surveillance en date du 31 décembre 2009*, dans Canada PHAo, éd. Ottawa, 2009.

D'autres pays où les traitements antirétroviraux sont aisément accessibles, comme la Suisse¹¹, ont récemment fait état de diminutions semblables. Selon les résultats d'une étude suisse (SHCS), le sida a été incriminé dans moins de 20 % de tous les décès survenus de 2005 à 2009. Chez les patients séronégatifs à l'égard du virus de l'hépatite C (VHC), les causes les plus fréquentes de décès étaient les cancers n'ayant pas de lien avec le sida, suivis des maladies cardiovasculaires. En revanche, ce sont les hépatopathies, suivies des infections non liées au sida, qui ont causé le plus grand nombre de décès chez les patients co-infectés par le VHC. Durant la période couverte par cette étude, l'âge médian au moment du décès est passé de 45 à 49 ans, tandis que le nombre médian de lymphocytes T CD4 augmentait de 257 à 321 cellules/mm³ (voir la Figure 2).

FIGURE 2 | Nombre de décès chez les porteurs du VIH, de 2005 à 2009



Adapté de ROPPICK, M., et al. Tel que présenté dans le cadre de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Boston, 2011. Résumé 789.

Ces données portent à croire que la prolongation de la survie chez les porteurs du VIH ne repose plus autant qu'auparavant sur la mise au point de traitements plus efficaces pour éliminer le VIH, mais bien sur la maîtrise des processus pathologiques qui sont exacerbés par la présence de ce virus ou par les traitements dirigés contre lui. Le risque de contracter certaines maladies en particulier, comme celles qui touchent l'appareil cardiovasculaire, le système nerveux central (SNC) ou le squelette, peut varier considérablement d'un porteur du VIH à l'autre en raison du large éventail de variables qui entrent en jeu, par exemple, une prédisposition familiale, les habitudes de vie et les antécédents médicamenteux. Cela dit, les données actuelles laissent suggérer que le traitement de ces maladies concomitantes est appelé à jouer un rôle de plus en plus important dans les efforts visant à prolonger l'espérance de vie des sujets infectés par le VIH.

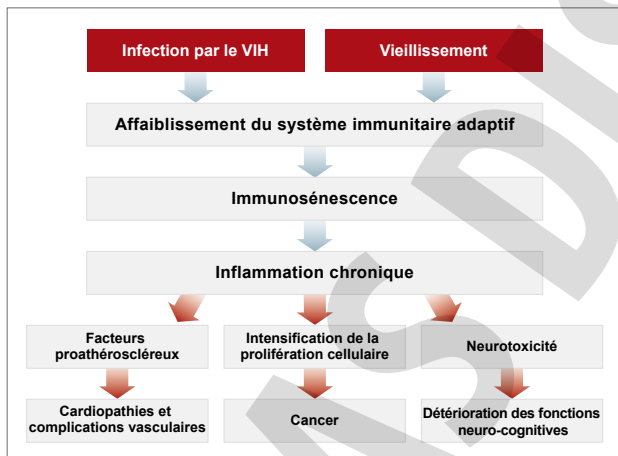
Pathogénèse

Le lien entre l'infection par le VIH et la hausse du risque de maladie cardiovasculaire, qui est pourtant bien documenté et qui a été un des premiers signes que les maladies liées à l'âge se produisent plus tôt chez les porteurs du VIH¹²⁻¹⁴, n'a pas été reconnu d'emblée comme une manifestation du vieillissement accéléré de ces patients. Les projecteurs ont plutôt été braqués sur les dyslipidémies associées aux inhibiteurs de protéase (IP) et sur la forte prévalence des facteurs de risque classiques de cardiopathie (par ex., l'usage du tabac) au sein de cette population^{15, 16}. Si ces facteurs de risque classiques gardent toute leur

importance, il reste que de nombreux autres facteurs semblent intervenir, tels que l'influence directe du VIH sur le risque de maladie cardiovasculaire et le fait que l'immunosénescence pourrait être partiellement à l'origine de ce risque¹⁷. La notion d'immunosénescence, qui procède du vieillissement naturel, repose sur l'affaiblissement du système immunitaire adaptatif qui entraîne, entre autres, une régulation positive des médiateurs de l'inflammation¹⁸. Or, pour ce qui est des maladies cardiovasculaires, on croit maintenant que l'inflammation favorise l'athérosclérose et les accidents thrombotiques^{19,20}.

Cette interaction entre la régulation positive du système immunitaire et la sénescence accélérée pourrait se répéter pour d'autres organes chez les patients vivant avec le VIH²¹. On a fait le rapprochement entre le vieillissement, qui est habituellement défini comme la détérioration cumulative et graduelle des fonctions physiologiques normales des molécules et des cellules qui se traduit par des lésions aux organes, et l'expression de plusieurs cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine 6 (IL-6), aussi bien chez les porteurs du VIH qui prennent de l'âge que chez les personnes vieillissantes indemnes de cette infection^{22,23}. Ce constat a conduit les chercheurs à émettre l'hypothèse que les porteurs du VIH vieillissent plus vite tout simplement parce que leur infection persistante épuise plus rapidement leur système immunitaire¹⁷ (voir la Figure 3).

FIGURE 3 | L'infection par le VIH et le vieillissement accéléré



Adapté de DEEKS, S. G. « HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging », *Annu Rev Med*, vol. 62, 2011, p. 141-155.

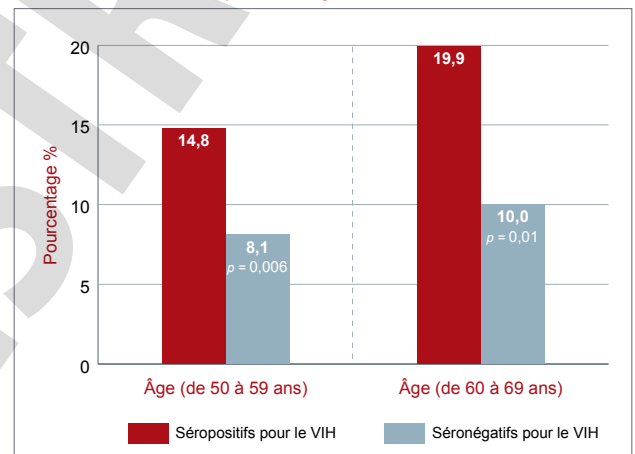
Quand le vieillissement se fait normalement, la vitesse à laquelle les divers organes se dégradent varie en fonction de nombreux facteurs, notamment d'ordre génétique. Les variables génétiques qui modulent le risque de maladie cardiovasculaire²⁴, de détérioration des fonctions neuro-cognitives²⁵, d'ostéoporose²⁶ et d'altération de la fonction rénale²⁷ ont été définies. Même si les habitudes de vie peuvent avoir une influence importante sur le risque relatif de tous ces processus, d'où l'hypothèse voulant qu'une prédisposition génétique puisse être exacerbée ou au contraire atténuée, le risque de décès imputable à l'une ou l'autre cause semble extrêmement variable. Les travaux de recherche en cours pour déterminer l'apport relatif des dommages causés à l'ADN et de sa réparation, du raccourcissement des télomères et du dysfonctionnement des mitochondries pourraient nous donner un aperçu des différences individuelles en ce qui concerne la vitesse avec laquelle vieillissent certains organes²⁸. Tous ces

facteurs ont probablement un rapport avec la vitesse de détérioration relative de certains organes en particulier chez les porteurs du VIH.

Caractéristiques cliniques

L'effet cumulatif du vieillissement chez les sujets sains se traduit par une fragilité généralisée qui s'observe aussi chez les patients vivant avec le VIH. Comme peut le laisser prévoir le vieillissement accéléré noté chez ces derniers, le phénotype de fragilité, qui est de mieux en mieux défini, survient à un bien plus jeune âge chez les sujets séropositifs (voir la Figure 4). Selon les nouvelles données issues de l'étude intitulée *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS), les critères prédéterminés définissant la fragilité étaient deux fois plus répandus chez les hommes porteurs du VIH que chez ceux qui n'étaient pas infectés par ce virus dans les groupes d'âge allant de 50 à 59 ans (14,8 vs 8,1 %; $p = 0,006$) et de 60 à 69 ans (19,9 vs 10,0 %; $p = 0,01$)²⁹. Au cours de cette étude, les sujets étaient considérés comme fragiles s'ils satisfaisaient à au moins trois des critères suivants : faiblesse de la force de préhension

FIGURE 4 | Phénotype de fragilité



Adapté de MARGOLICK, J., et al. Tel que présenté dans le cadre de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Boston, 2011. Résumé 794.

(20^e percentile pour l'âge), lenteur de la marche sur une distance de 4 mètres (< 20^e percentile pour l'âge), sédentarité, épuisement, conformément à la définition qui en est donnée sur le formulaire abrégé 36 (SF-36), et perte pondérale involontaire de plus de 4,5 kg (10 livres).

L'objectif du traitement de l'infection par le VIH a toujours été d'éliminer le virus tout en réduisant au minimum les effets indésirables provoqués par les médicaments. L'accélération évidente du vieillissement des porteurs du VIH laisse entrevoir un nouveau paradigme qui engloberait une attention accrue envers les organes cibles vulnérables³⁰. Une définition précise de la fragilité chez les personnes infectées par le VIH pourrait certes se révéler utile pour nous aider à mieux comprendre ce phénomène. Cependant, le fait que la fragilité soit d'emblée associée à des effets négatifs chez les personnes séronégatives à l'égard du VIH³¹ plaide en faveur de la reconnaissance de ce processus dès ses débuts.

Diagnostic et surveillance

L'accélération évidente du vieillissement imputable au VIH commande une prise en charge proactive des patients. Contrairement aux problèmes de santé ponctuels, la détérioration des appareils et systèmes organiques liée

à l'âge peut être insidieuse et quasi imperceptible. Il est possible que bon nombre de processus pathologiques comme les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale, restent asymptomatiques et, partant, n'incitent les patients à consulter un médecin qu'au moment où se manifestent des complications menaçant leur pronostic vital. Il convient donc d'envisager d'avoir recours à une démarche concertée afin de recueillir des données de référence sur les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la fonction rénale, la fonction cognitive et la densité minérale osseuse. Il est essentiel de reconnaître que les processus de vieillissement qui touchent ces appareils et systèmes organiques sont multifactoriels. Par exemple, si les dyslipidémies ont un jour été considérées comme la raison la plus plausible pour expliquer le lien entre les traitements antirétroviraux et les maladies cardiovasculaires³², l'exposition aux inhibiteurs de protéase et aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en particulier, et aux agents antirétroviraux en général a été associée à une hausse de l'incidence de l'insulinorésistance, un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire^{33,34}.

Côté santé, les personnes séropositives à l'égard du VIH courent les mêmes risques que les personnes séronégatives, mais dans leur cas, l'interpénétration des risques habituels à ce chapitre, du vieillissement accéléré et des effets des traitements antirétroviraux fait en sorte qu'il faut commencer à surveiller étroitement les facteurs de risque liés à l'âge beaucoup plus tôt qu'il ne serait normalement nécessaire chez les personnes qui ne sont pas infectées par le VIH. Compte tenu des multiples processus physiopathologiques qui entrent en jeu chez les porteurs du VIH, chaque facteur de risque peut représenter une plus grande menace pour ces patients que pour les sujets indemnes de cette infection. Par ailleurs, des agents thérapeutiques destinés à corriger les répercussions complexes de l'infection par le VIH sur la graisse viscérale, l'insulinorésistance et la lipodystrophie font l'objet de recherches, car ils pourraient permettre de contrer les effets synergiques de ces facteurs de risque¹⁷.

Prise en charge

Il est possible de s'occuper de la vulnérabilité de certains appareils ou systèmes organiques à l'aide des traitements ciblés recommandés dans les lignes directrices factuelles, comme celles qui sont diffusées par la Société canadienne de cardiologie au sujet des maladies cardiovasculaires ou par la Société canadienne de néphrologie pour la prise en charge des néphropathies chroniques^{35,36}. Cependant, le meilleur moyen pour réduire la morbidité chez les porteurs du VIH vieillissants pourrait bien être de prendre les devants sur les processus pathologiques. En gardant à l'esprit que les stratégies doivent être personnalisées en fonction des facteurs de risque de chacun, il serait possible d'atténuer considérablement les risques à venir en intervenant de façon musclée à un âge relativement jeune, notamment en corrigeant les habitudes de vie.

Dans un tel contexte, la connaissance des antécédents familiaux alliée à la surveillance des données de référence peut se révéler utile dans la prévention des risques. Même si rien n'est plus important que l'élimination soutenue du VIH, l'innocuité relative des agents antirétroviraux pour ce qui est de la biotransformation des lipides ou la fonction rénale pourrait avoir un intérêt particulier pour les patients exposés aux maladies cardiovasculaires ou

aux néphropathies. La pénétration relative de ces agents dans le SNC, qui a attiré beaucoup d'attention récemment, pourrait se révéler utile pour la réduction relative du risque de détérioration des fonctions neuro-cognitives³⁷, quoique de nouvelles études devront être effectuées pour cerner les effets neurotoxiques possibles des divers agents antirétroviraux et pour confirmer l'intérêt clinique relatif de ces agents selon qu'ils pénètrent efficacement le SNC ou non (d'après leur score CPE). En définitive, les stratégies axées sur la prise en charge optimale des maladies liées à l'âge sont appelées à évoluer compte tenu du nombre grandissant de porteurs du VIH qui avancent en âge et qui viendront alimenter ce problème clinique.

Conclusion

Maintenant que de nombreuses associations d'antirétroviraux permettent de garder efficacement et durablement le VIH sous les seuils de détection, les maladies liées à l'âge deviendront peu à peu le principal obstacle à une espérance de vie normale chez les sujets infectés par ce virus. Il semblerait que le risque relatif de maladies touchant tel ou tel appareil ou système organique est différent pour chaque patient. En revanche, la vulnérabilité des divers organes aux maladies peut avoir une source commune : l'immunosénescence et la régulation positive de la réaction inflammatoire déclenchée par la présence du VIH. Des stratégies axées sur une démarche à la fois personnalisée et proactive visant à freiner la détérioration des organes vulnérables font leur apparition, mais ce volet dynamique de la prise en charge des porteurs du VIH est appelé à évoluer considérablement. ●

Références

1. AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. « Actualités en épidémiologie du VIH/sida - juillet 2010 ». Peut être consulté à l'adresse suivante : <http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/epi/2010/1-fra.php>. Consulté le 7 mars 2011.
2. MACK, K. A. et M. G. Ory. « AIDS and older Americans at the end of the Twentieth Century », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 33 (suppl. 2), 2003, p. S68-S75.
3. AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. « Actualités en épidémiologie du VIH/sida - novembre 2007 », dans : Canada PHAo, éd. 2007, Ottawa, 2007.
4. KEARNEY, F., A. R. Moore, C. F. Donegan et J. Lambert. « The ageing of HIV: implications for geriatric medicine », *Age Ageing*, vol. 39, n° 5, 2010, p. 536-541.
5. SUDANO, I., L. E. Spieker, G. Noll, R. Corti, R. Weber et T. F. Luscher. « Cardiovascular disease in HIV infection », *Am Heart J*, vol. 151, n° 6, 2006, p. 1147-1155.
6. WINSTON, J., G. Deray, T. Hawkins, L. Szczech, C. Wyatt et B. Young. « Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS », *Clin Infect Dis*, vol. 47, n° 11, 2008, p. 1449-1457.
7. THOMAS, J. et S. M. Doherty. « HIV infection--a risk factor for osteoporosis », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 33, n° 3, 2003, p. 281-291.
8. WEBER, R., C. A. Sabin, N. Friis-Moller, *et al.* « Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study », *Arch Intern Med*, vol. 166, n° 15, 2006, p. 1632-1641.
9. MCARTHUR, J. C. « HIV dementia: an evolving disease », *J Neuroimmunol*, vol. 157, n° 1-2, 2004, p. 3-10.
10. *HIV and AIDS in Canada. Surveillance Report to December 31, 2009*, dans Canada PHAo, éd., 2009, Ottawa
11. RUPPICK, M., B. Ledergerber, M. Rickenbach, H. Furrer et M. Battegay. « Changing patterns of causes of death: SHCS, 2005 to 2009 », dans *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011*, Boston, 2011.
12. SACKOFF, J. E., D. B. Hanna, M. R. Pfeiffer et L. V. Torian. « Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City », *Ann Intern Med*, vol. 145, n° 6, 2006, p. 397-406.
13. FRIIS-MOLLER, N., P. Reiss, C. A. Sabin, *et al.* « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction », *N Engl J Med*, vol. 356, n° 17, 2007, p. 1723-1735.
14. OBEL, N., H. F. Thomsen, G. Kronborg, *et al.* « Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study », *Clin Infect Dis*, vol. 44, n° 12, 2007, p. 1625-1631.
15. TRIANT, V. A., H. Lee, C. Hadigan et S. K. Grinspoon. « Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, n° 7, 2007, p. 2506-2512.
16. STEIN, J. H., C. M. Hadigan, T. T. Brown, *et al.* « Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients », *Circulation*, vol. 118, n° 2, p. e54-e60.
17. DEEKS, S. G. « HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging », *Annu Rev Med*, vol. 62, 2011, p. 141-155.
18. MOLINA-PINELO, S., A. Vallejo, L. Diaz, *et al.* « Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation », *J Antimicrob Chemother*, vol. 64, n° 3, 2009, p. 579-588.
19. HANSSON, G. K. « Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease », *N Engl J Med*, vol. 352, n° 16, 2005, p. 1685-1695.
20. CROCE, K. et P. Libby. « Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis », *Curr Opin Hematol*, vol. 14, n° 1, 2007, p. 55-61.
21. ONEN, N. F. et E. T. Overton. « A review of premature frailty in HIV-infected persons; another manifestation of HIV-related accelerated aging », *Curr Aging Sci*, vol. 4, n° 1, 2011, p. 33-41.
22. WALSTON, J., M. A. McBurnie, A. Newman, *et al.* « Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study », *Arch Intern Med*, vol. 162, n° 20, 2002, p. 2333-2341.
23. KULLER, L. H., R. Tracy, W. Belloso, *et al.* « Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection », *PLoS Med*, vol. 5, n° 10, 2008, p. e203.
24. HUMPHRIES, S. E., P. M. Ridker et P. J. Talmud. « Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? », *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 24, n° 4, 2004, p. 628-636.
25. LAMBERT, J. C. et P. Amouyel. « Deciphering genetic susceptibility to frontotemporal lobar dementia », *Nat Genet*, vol. 42, n° 3, 2010, p. 189-190.
26. MITCHELL, B. D. et L. M. Yerges-Armstrong. « The Genetics of Bone Loss: Challenges and Prospects », *J Clin Endocrinol Metab*, 2011.
27. BOWDEN, D. W. « Genetics of kidney disease », *Kidney Int Suppl*, vol. 83, 2003, p. S8-S12.
28. SAHIN, E. et R. A. Depinho. « Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing », *Nature*, vol. 464, n° 7288, 2010, p. 520-528.
29. MARGOLICK, J., X. Li, R. Detels, J. Phair, C. Rinaldo et L. Jacobson. « Earlier occurrence of the frailty phenotype in HIV+ men than in HIV- men: the MACS », dans *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011*. Boston, Massachusetts, 2011.
30. JUSTICE, A. C. « HIV and aging: time for a new paradigm », *Curr HIV/AIDS Rep*, vol. 7, n° 2, 2010, p. 69-76.
31. REPETTO, L., A. Venturino, L. Fratino, *et al.* « Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer », *Eur J Cancer*, vol. 39, n° 7, 2003, p. 870-880.
32. RHEW, D. C., M. Bernal, D. Aguilar, U. Iloeje et M. B. Goetz. « Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review », *Clin Infect Dis*, vol. 37, n° 7, 2003, p. 959-972.
33. TIEN, P. C., M. F. Schneider, S. R. Cole, *et al.* « Antiretroviral therapy exposure and insulin resistance in the Women's Interagency HIV study », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 49, n° 4, 2008, p. 369-376.
34. STEIN, J. H. « Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors », *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 45, n° 4, 2003, p. 293-304.
35. GENEST, J., R. McPherson, J. Frohlich, *et al.* « 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations », *Can J Cardiol*, vol. 25, n° 10, 2009, p. 567-579.
36. LEVIN, A., B. Hemmelgarn, B. Culleton, *et al.* « Guidelines for the management of chronic kidney disease », *CMAJ*, vol. 179, n° 11, 2008, p. 1154-1162.
37. ARENDT, G., E. Orhan et T. Nolting. « Retrospective analysis of the HAART CPE index on neuropsychological performance of a big NeuroAIDS cohort », dans *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011*; Boston, Massachusetts, 2011.

NE PAS DISTRIBUER

Directrice scientifique invitée

Dominique Costagliola, Ph. D.

Service d'infection, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Université Pierre et Marie Curie

Paris, France

le porteur du VIH vieillissant :

les maladies cardiovasculaires

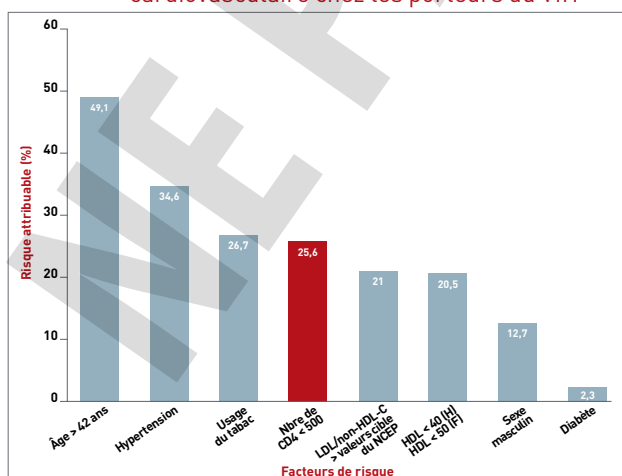
Les décès prématurés imputables aux complications cardiovasculaires sont un problème croissant chez les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui vieillissent. Ce risque cardiovasculaire, qui est plus élevé chez les personnes infectées par le VIH que chez les sujets du même âge, mais indemnes de cette infection, est le résultat de la convergence de nombreux facteurs. Parmi ces derniers, on trouve une plus grande prévalence des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les effets indésirables de plusieurs agents antirétroviraux qui semblent intervenir dans le risque cardiovasculaire, et l'effet direct ou indirect du VIH lui-même. Il est à prévoir que les maladies cardiovasculaires seront de plus en plus souvent incriminées dans le décès pourtant évitable des porteurs du VIH dont la virémie est bien maîtrisée. Toute tentative d'atténuer le retentissement de cette crise potentielle reposera sur une plus grande conscientisation à propos des risques que courent les porteurs du VIH, de même que sur la surveillance intensive et la correction des facteurs de risque qui peuvent l'être. Par ailleurs, l'individualisation des traitements est appelée à jouer un rôle encore plus important dans la réduction du risque cardiovasculaire sur fond de virémie durablement maîtrisée.

Contexte

L'arrivée des associations d'antirétroviraux a été reliée à une raréfaction des décès attribuables au VIH, mais a eu très peu d'effet sur le taux de mortalité pour cause de complications cardiovasculaires¹. Auparavant, la myocardiopathie dilatée secondaire à une endocardite infectieuse était une source importante de complications cardiovasculaires liées au VIH². Or, depuis l'arrivée des associations d'antirétroviraux, l'endocardite infectieuse demeure une source majeure d'effets délétères, dont le décès, chez les toxicomanes invétérés traités par ces médicaments¹. La suppression de la virémie a néanmoins permis de réduire le risque d'infection opportuniste associée à cette complication⁴. D'autres complications cardiovasculaires, telles que les manifestations cardiaques de la maladie de Kaposi⁵, étaient certes observées chez les porteurs du VIH avant l'arrivée des associations d'antirétroviraux, mais les maladies cardiovasculaires n'étaient pas une cause majeure de décès parce que d'autres affections les devançaient et emportaient les patients⁶.

Si nous prévoyons que les malades cardiovasculaires deviendront une cause importante de décès chez les patients vieillissants dont l'infection par le VIH est bien maîtrisée, c'est simplement parce que ces maladies sont la principale cause de décès partout dans le monde et surtout chez les personnes vieillissantes⁷. Au Canada, les vasculopathies sont incriminées dans près du tiers de tous les décès et sont donc, de ce fait, à peine moins meurtrières que tous les cancers réunis⁸. Une analyse effectuée récemment au sein d'une grande cohorte de porteurs du VIH sur les risques attribuables de maladie cardiovasculaire nous a appris que la faiblesse du nombre de lymphocytes T CD4 se situait au quatrième rang des facteurs d'influence, un âge supérieur à 42 ans occupant le premier rang (voir la Figure 1)⁹. De plus, d'autres facteurs peuvent exacerber l'effet exercé par l'âge. Nous avons commencé à soupçonner que les maladies cardiovasculaires pourraient constituer un problème particulier chez les personnes infectées par le VIH traitées à l'aide d'associations d'antirétroviraux tout de suite après avoir intégré les inhibiteurs de protéase (IP) à la prise en charge systématique de cette infection¹⁰. Les études réalisées par la suite ont permis de confirmer que les IP

FIGURE 1 | Le nombre de lymphocytes T CD4 : un facteur de risque important de maladie cardiovasculaire chez les porteurs du VIH

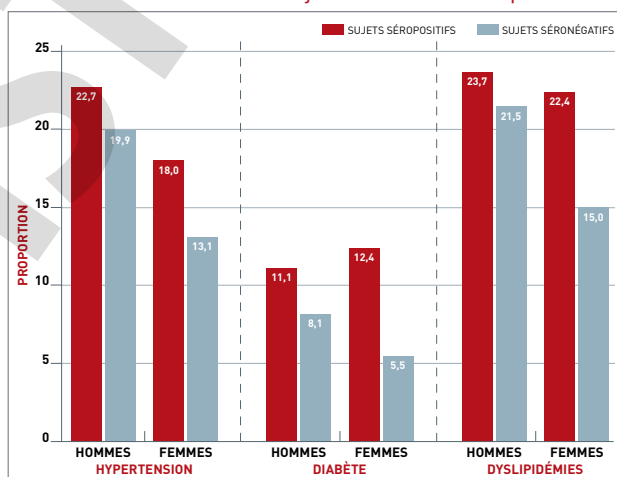


Adapté de LICHTENSTEIN, K. A., et al. *Clin Infect Dis*, vol. 51, 2010, p. 435-447.

comportaient des risques à ce chapitre en faisant ressortir une hausse du risque d'infarctus du myocarde (IM) proportionnelle à l'exposition à ces médicaments¹¹. Les processus pressentis pour l'expliquer comprennent des perturbations de la lipidémie sérique et de la biotransformation de l'insuline¹², mais d'autres facteurs pourraient aussi entrer en jeu, par exemple, une hausse des concentrations en fibrinogène¹³. Selon les résultats d'une étude, chaque année d'exposition aux traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA) serait assortie d'une hausse de 29 % du risque d'IM ajusté en fonction de l'âge¹⁴.

La hausse du risque de maladie cardiovasculaire ne peut néanmoins être entièrement imputée à l'exposition aux IP, ni même à l'ensemble des agents antirétroviraux. De nombreuses études de cohorte ont en effet permis de faire le rapprochement entre l'infection par le VIH chez les porteurs de ce virus et une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire par rapport aux populations indemnes de cette infection^{9, 15}. Certaines de ces études ont mis en lumière une telle augmentation du risque après ajustement en fonction de l'hypertension, du diabète et des dyslipidémies¹⁶ (voir la Figure 2). Dans le cadre

FIGURE 2 | Facteurs de risque de maladie cardiaque au sein de cohortes de sujets infectés ou non par le VIH



Adapté de TRIANT, V. A. et al. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, n° 7, 2007, p. 2506-2512.

d'une étude ayant porté sur les données consignées dans les réclamations d'assurance-maladie de deux grands hôpitaux des États-Unis, l'incidence d'IM chez les porteurs du VIH correspondait à près du double de celle calculée pour les patients exempts de cette infection après de nombreux ajustements, en fonction de l'âge notamment (11,13 vs 6,98 par tranche de 1000 patients)¹⁶.

Pour pouvoir élaborer des stratégies de traitement cohérentes, il est important d'évaluer les facteurs qui interviennent dans l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH. Cela dit, il est inévitable que les maladies cardiovasculaires et autres maladies chroniques deviennent un problème grandissant dans la prise en charge de ces patients, puisque le basculement démographique que nous connaissons actuellement a pour effet d'augmenter la proportion de porteurs du VIH qui arrivent à un âge où ces maladies sont chose courante¹⁷. S'il est vrai que les dyslipidémies, le diabète, l'hypertension et l'insuffisance rénale, à l'instar des autres facteurs de risque de maladie

cardiovasculaire, sont des affections évolutives qui, avec le temps, entraînent un risque croissant et cumulatif d'IM et d'autres problèmes cardiovasculaires, il n'en demeure pas moins que les données actuelles portent à croire que les accidents cardiovasculaires se produisent beaucoup plus tôt dans la vie des porteurs du VIH que chez les personnes indemnes de cette infection^{18, 19}.

Pathogenèse

Le phénotype de vieillissement accéléré, qui comporte l'expression prématurée des maladies cardiovasculaires, n'est pas encore entièrement élucidé, mais plusieurs hypothèses de plus en plus solidement étayées indiquent que l'activation du système immunitaire n'y serait pas étrangère. La fonction immunitaire a été au centre des premières hypothèses formulées pour expliquer ce phénomène, ce qui a donné lieu à la création du terme « immunosénescence », mais les effets de la régulation positive du système immunitaire ont été observés chez toutes les personnes vieillissantes²⁰. Ce processus semble toutefois commencer à un bien plus jeune âge chez les sujets infectés par le VIH et cette sénescence accélérée s'étend nettement à la plupart des systèmes physiologiques, si ce n'est à tous²¹. Le lien entre le vieillissement du système immunitaire et les organes, comme le cœur, pourrait reposer sur une certaine inaptitude à supprimer l'inflammation, qui est réputée contribuer à l'athérosclérose²², mais d'autres processus, tels que le raccourcissement des télomères des myocytes ou d'autres cellules jouant un rôle majeur pour la santé du cœur, pourraient également être impliqués²³.

Chez beaucoup de patients, y compris ceux manifestant une certaine prédisposition familiale, les maladies cardiovasculaires constituent le point culminant des processus pathologiques catalysés par de nombreux facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie, l'insuffisance rénale et l'usage du tabac (voir la Figure 3)²⁴. Plusieurs études de cohortes ont démontré que la majorité de ces facteurs de risque, voire tous, sont plus répandus dans la population des porteurs du VIH^{15, 25}. Pourtant, la multiplication des cas de maladie cardiovasculaire est plus forte que celle à laquelle on s'attendrait au vu de ces seuls facteurs de risque. Au cours d'une étude ayant servi à évaluer l'athérosclérose

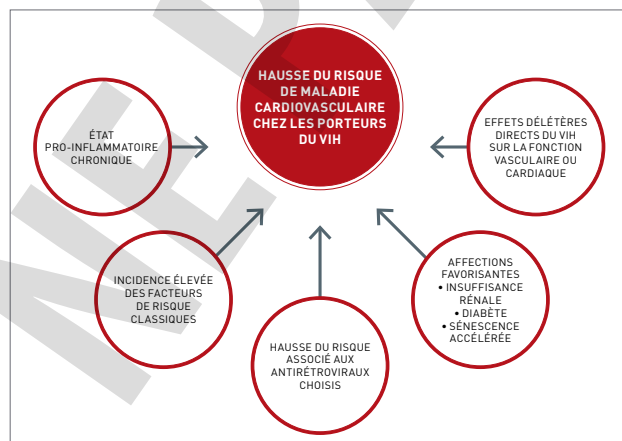
coronarienne subclinique en mesurant les dépôts de calcium dans les coronaires au moyen de la tomographie assistée par ordinateur, une technique validée utilisée pour apprécier l'évolution des maladies cardiovasculaires, les chercheurs ont observé un vieillissement des coronaires chez 69 % des 233 adultes infectés par le VIH²⁶. Même si l'infection était bien maîtrisée chez ces sujets dont l'âge médian était de 43 ans, le risque que représentait le vieillissement de leurs coronaires a été relié à une infection par le VIH de plus longue date, à l'emploi de plus en plus répandu des agents antirétroviraux et à la faiblesse du nadir des lymphocytes T CD4, en plus des facteurs de risque classiques. Une autre étude fondée sur les dépôts de calcium dans les coronaires a également permis de faire le rapprochement entre l'infection par le VIH et un âge vasculaire plus avancé que chez les sujets indemnes de cette infection²⁷.

Il ne faut toutefois pas négliger le fait que les processus de vieillissement touchant les autres organes peuvent précipiter l'apparition des maladies cardiovasculaires. Par exemple, le diabète sucré, un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire, est également plus répandu chez les porteurs du VIH que chez ceux qui en sont indemnes²⁸. Cet éventail de processus de vieillissement s'est traduit par ce que l'on appelle le syndrome de fragilité lié au VIH²⁹. Même si ce syndrome vaut la peine qu'on s'y attarde d'une façon toute particulière, les processus de vieillissement ont leur propre importance dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires en tant que point d'aboutissement de ce phénomène.

Il est possible que le rôle joué par les traitements antirétroviraux en ce qui concerne l'apparition prématurée des maladies cardiovasculaires et des facteurs de risque qui y sont associés soit relativement modeste. Les premières études de cohorte qui ont établi un lien entre les TAHA et une hausse du risque de maladie cardiovasculaire portaient essentiellement sur des IP³⁰, ce qui a amené les chercheurs à émettre l'hypothèse que ce risque était la conséquence d'anomalies de la biotransformation des lipides ou de l'insuline provoquées par cette classe d'agents antirétroviraux³¹. Toutefois, les chercheurs ont fait ce rapprochement bien avant la découverte du rôle favorisant de l'infection elle-même dans l'apparition des maladies cardiovasculaires. En outre, bon nombre des IP récents, comme l'atazanavir, n'ont pas été reliés à des anomalies de la biotransformation des lipides³², ce qui pourrait réduire le risque de maladie cardiovasculaire. Soulignons toutefois qu'on a attribué aux agents de cette classe d'autres effets prothrombotiques, tels qu'une hausse des concentrations de fibrinogène¹³.

L'étude de cohorte D:A:D a permis d'établir un lien entre l'exposition à l'abacavir et à la didanosine et un risque d'infarctus du myocarde, mais pas avec un risque d'accident vasculaire cérébral³³. Étant donné que l'abacavir était et demeure un INTI d'usage courant, plusieurs autres groupes de chercheurs ont tenté de confirmer ce lien, mais ils ont obtenu des résultats contradictoires³⁴. Avec les études d'observation, il se peut que le problème soit de parvenir à limiter les biais et à ajuster efficacement les variables confusionnelles, par exemple, l'usage privilégié d'un INTI au détriment d'un autre chez les sujets présentant des facteurs de risque qui, comme l'insuffisance rénale, ont un lien étroit avec les maladies cardiovasculaires. Les chercheurs de plusieurs études ont été incapables

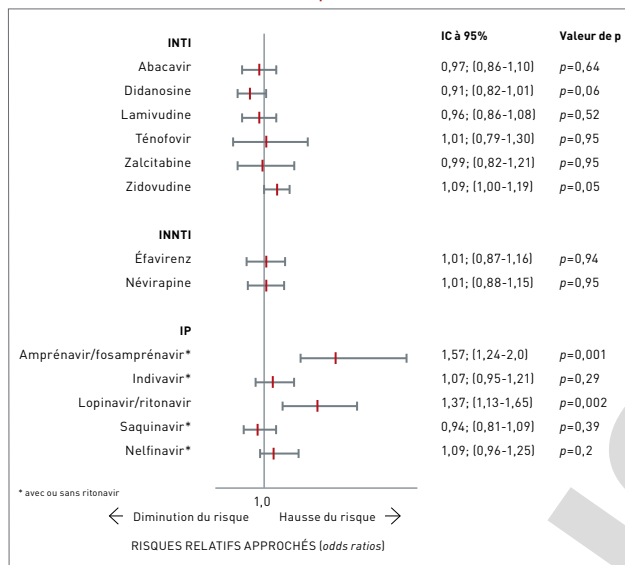
FIGURE 3 | Les facteurs de risque se soldant par des maladies cardiovasculaires



Adapté de NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. *General Cardiovascular Disease (10-year Risk)*, 2011. [consulté le 8 février 2011, à l'adresse suivante : <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/gencardio.html>].

d'établir un lien entre l'abacavir et la moindre altération de la fonction vasculaire évoquant un risque de maladie cardiovasculaire, tel qu'une altération de la fonction endothéliale, une intensification de l'inflammation ou une amplification de la coagulation^{35,36}. Par ailleurs, la portée clinique de cette association, si elle existe, reste à préciser. Lors d'une étude cas-témoins emboîtés fondée sur la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH, les IP ont été les seuls agents antirétroviraux qui ont augmenté considérablement le risque relatif approché d'IM (*odds ratio*) (voir la Figure 4)¹⁹.

FIGURE 4 | Risques relatifs approchés (*odds ratios*) d'IM en fonction de l'exposition aux antirétroviraux



Adapté de LANG, *et al. Arch Intern Med*, vol. 170, n° 14, 2010, p. 1228-1238.

Les tentatives visant à prévenir ou à ralentir l'évolution des maladies cardiovasculaires chez les porteurs du VIH qui prennent de l'âge sont de bons moyens de prolonger la survie de cette population de patients, mais il faut tout de même relativiser le risque. En effet, aucun objectif n'est plus important pour la survie des patients que de réussir à ramener la virémie sous les valeurs seuils et de l'y maintenir. De plus, un patient peut présenter des problèmes de santé qui, à l'instar d'une insuffisance rénale ou d'une hépatopathie, commandent une attention immédiate et sont plus urgents que la prise en charge des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Il n'en demeure pas moins que les maladies cardiovasculaires comptent parmi les principales causes de décès indépendamment de l'infection par le VIH dans la plupart des pays industrialisés, dont le Canada³⁷. Or le risque de maladie cardiovasculaire semble amplifié chez les porteurs du VIH.

Diagnostic

Le risque de maladie cardiovasculaire n'est pas réparti uniformément, et ce, même au sein de la population séropositive; l'évaluation des risques de chaque patient est donc essentielle. Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire doivent être recensés, même chez les sujets relativement jeunes, puisque plus le diagnostic sera posé tôt, plus il sera possible d'intervenir rapidement et d'améliorer l'issue de la maladie. Les facteurs de risque qui peuvent être corrigés sont identiques à ceux observés dans la population séronégative. Ce sont, entre autres, l'usage du tabac, l'hypertension, l'hyperlipidémie,

l'hyperinsulinémie et l'insuffisance rénale. En revanche, les facteurs de risques liés au vieillissement, tels que l'hypertension, sont susceptibles de se manifester à un plus jeune âge chez les sujets qui vivent avec le VIH. Conclusion : une surveillance plus étroite et une intervention plus musclée s'imposent donc.

Il n'existe pas de lignes directrices pour le diagnostic des maladies cardiovasculaires dès leur début chez les porteurs du VIH, mais rien n'empêche d'adapter les lignes directrices destinées aux patients indemnes de l'infection par le VIH, puisque les facteurs favorisants se ressemblent. Pour ce qui est des sujets asymptomatiques, plusieurs systèmes d'évaluation peuvent être utilisés, tels que les méthodes de Framingham³⁸, SCORE³⁹ et de Reynolds⁴⁰. En règle générale, ces méthodes recommandent de commencer par évaluer les antécédents familiaux ainsi que les facteurs de risque types comme l'usage du tabac, et par vérifier la pression artérielle, la lipidémie sérique et la glycémie à jeun. Il n'est généralement pas nécessaire de procéder à des examens plus poussés chez les sujets présentant un risque faible ou modéré, ce qui correspond à moins de 5%.

En revanche, de tels examens, par exemple l'électrocardiographie (ÉCG) ou l'échocardiographie d'effort, sont recommandés chez les patients dont le risque est plus grand dès le départ, même s'ils sont asymptomatiques. L'American Heart Association (AHA) recommande de réserver ces techniques aux sujets ayant franchi le cap de la cinquantaine⁴¹. Une étude échocardiographique prospective⁴² a toutefois permis de déceler une altération de la fonction diastolique et une hypertrophie auriculaire gauche chez 26 % et 40 % respectivement des sujets infectés par le VIH, qui étaient âgés de 41 ans en moyenne. Ces observations incitent à penser qu'il conviendrait d'évaluer ces patients plus tôt⁴³.

Prise en charge

Rien n'est plus important chez les patients infectés par le VIH que d'abaisser leur virémie sous les valeurs seuils et de l'y maintenir. Cela vaut même si on cherche à prendre en charge le risque cardiovasculaire, parce qu'une infection par le VIH non maîtrisée peut représenter une menace bien plus grande et immédiate pour la survie des patients qu'une maladie cardiovasculaire, même à un stade avancé. Par exemple, pas plus l'hyperlipidémie que la présence d'une maladie cardiovasculaire n'est une contre-indication absolue à l'utilisation des IP, même ceux qui ont un effet négatif sur la lipidémie. Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie traités par un IP, les traitements reposant sur l'utilisation de statines pourraient suffire pour obtenir les réductions recherchées. S'il est justifié de changer de traitement pour corriger le risque de maladie cardiovasculaire, il faut s'en abstenir si cette modification risque de faire regimber la virémie.

Les traitements et les objectifs recommandés chez les personnes séronégatives à l'égard du VIH doivent orienter la prise en charge des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire chez les patients séropositifs. Il s'agit donc, conformément aux lignes directrices générales, de viser les mêmes cibles fixées pour la pression artérielle, la lipidémie sérique et la glycémie. Compte tenu du risque plus élevé de maladie cardiovasculaire, la correction des facteurs de risque, y compris l'usage du tabac,

doit être considérée urgente même chez les patients relativement jeunes. Même si on pose le postulat que plusieurs appareils et systèmes organiques sont touchés par l'accélération des processus de vieillissement, la fréquence avec laquelle les accidents cardiovasculaires mettent la vie des patients en danger doit inciter les cliniciens et les patients à se mobiliser pour corriger les risques de maladie cardiovasculaire et à respecter les recommandations thérapeutiques.

Conclusion

Le plus important moyen de défense contre les maladies cardiovasculaires chez les porteurs du VIH qui prennent de l'âge, c'est une meilleure sensibilisation. L'évaluation des facteurs de risque dans leurs jeunes années, y compris la présence d'une certaine

prédisposition familiale, permettra de concevoir des stratégies préventives qui pourraient ralentir le processus pathologique. Non seulement les personnes infectées par le VIH risquent-elles davantage d'être atteintes d'une maladie cardiovasculaire, mais le pire, c'est qu'elles peuvent en être affligées à un plus jeune âge. En outre, cette aggravation du risque de maladie cardiovasculaire pourrait être catalysée, du moins en partie, par l'accélération d'autres affections consécutives à des processus pathologiques liés au vieillissement, telles que l'hypertension, le diabète et le dysfonctionnement rénal. C'est pourquoi il faut immédiatement intégrer aux soins prodigués aux patients infectés par le VIH une surveillance étroite et la prise en charge musclée de leurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. ●

Le dépistage et le diagnostic des maladies cardiovasculaires chez les porteurs du VIH vieillissants

1. L'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire doit commencer à un jeune âge.
 - a. Évaluation des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire;
 - b. Obtention des valeurs de référence pour la pression artérielle, la lipidémie, la glycémie et la fonction rénale;
 - c. Dépistage de l'usage du tabac et traitement.
2. Chez les patients présentant des facteurs de risque qui peuvent être corrigés, amorcer un traitement musclé.
 - a. Les valeurs cibles fixées pour la pression artérielle, la lipidémie sérique, la glycémie doivent être les mêmes que celles visées dans la population séronégative;
 - b. Presser les patients de modifier leurs habitudes de vie de façon à réduire le risque de maladie cardiovasculaire, par exemple en les incitant à faire de l'exercice.
3. Chez les patients vieillissants (plus de 40 ans) très exposés aux maladies cardiovasculaires :
 - a. envisager de leur faire subir des examens plus poussés de leur fonction cardiovasculaire même s'ils sont asymptomatiques;
 - b. au besoin, étudier la possibilité de modifier leur traitement antirétroviral;
 - c. fixer des objectifs thérapeutiques plus ambitieux de façon à prévenir les accidents cardiovasculaires vu qu'ils risquent de survenir à un plus jeune âge.

Références

1. BOZZETTE, S. A., C. F. Ake, H. K. Tam, S. W. Chang et T. A. Louis. « Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection », *N Engl J Med*, vol. 348, n° 8, 2003, p. 702-710.
2. BARBARO, G., G. Di Lorenzo, B. Grisorio et G. Barbarini. « Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS », *N Engl J Med*, vol. 339, n° 16, 1998, p. 1093-1099.
3. CHAVES, A. A., M. J. Mihm, A. Basuray, R. Baliga, L. W. Ayers et J. A. Bauer. « HIV/AIDS-related cardiovascular disease », *Cardiovasc Toxicol*, vol. 4, n° 3, 2004, p. 229-242.
4. BIJL, M., J. P. Dieleman, M. Simoons et M. E. van der Ende. « Low prevalence of cardiac abnormalities in an HIV-seropositive population on antiretroviral combination therapy », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 27, n° 3, 2001, p. 318-320.
5. BARBARO, G., G. Di Lorenzo, B. Grisorio et G. Barbarini. « Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators », *AIDS Res Hum Retroviruses*, vol. 14, n° 12, 1998, p. 1071-1077.
6. SAN FRANCISCO DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH. HIV/AIDS Epidemiology Annual Report 2003, 2003. [consulté le 4 février 2011, à l'adresse suivante : www.dph.sf.ca.us/PHP/AIDSSurvUnit.htm.]
7. Cardiovascular Diseases [consulté le 3 février 2011, à l'adresse suivante : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.]
8. Age-standardized mortality rates by selected causes, by sex. 2011 [consulté le 4 février 2011, à l'adresse suivante : <http://www40.statcan.gc.ca/l01/cst01/health30a-eng.htm>.]
9. LICHTENSTEIN, K. A., C. Armon, K. Buchacz, et al. « Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study », *Clin Infect Dis*, vol. 51, n° 4, 2010, p. 435-447.
10. GALLET, B., M. Pulik, P. Genet, P. Chedin et M. Hiltgen. « Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors », *Lancet*, vol. 351, n° 9120, 1998, p. 1958-1959.
11. MARY-KRAUSE, M., L. Cotte, A. Simon, M. Partisani et D. Costagliola. « Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men », *AIDS*, vol. 17, n° 17, 2003, p. 2479-2486.
12. CALZA, L., R. Manfredi et F. Chiodo. « Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients », *J Antimicrob Chemother*, vol. 53, n° 1, 2004, p. 10-14.
13. MADDEN, E., G. Lee, D. P. Kotler, et al. « Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection », *AIDS*, vol. 22, n° 6, 2008, p. 707-715.
14. FRIIS-MOLLER, N., P. Reiss, C. A. Sabin, et al. « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction », *N Engl J Med*, vol. 356, n° 17, 2007, p. 1723-1735.
15. KAPLAN, R. C., L. A. Kingsley, A. R. Sharrett, et al. « Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women », *Clin Infect Dis*, vol. 45, n° 8, 2007, p. 1074-1081.
16. TRIANT, V. A., H. Lee, C. Hadigan et S. K. Grinspoon. « Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, n° 7, 2007, p. 2506-2512.
17. CALZA, L., R. Manfredi, D. Pocaterra et F. Chiodo. « Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy », *J Infect*, vol. 57, n° 1, 2008, p. 16-32.
18. CURRIER, J. S., J. D. Lundgren, A. Carr, et al. « Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy », *Circulation*, vol. 118, n° 2, 2008, p. e29-e35.
19. LANG, S., M. Mary-Krause, L. Cotte, et al. « Impact of Individual Antiretroviral Drugs on the Risk of Myocardial Infarction in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Case-Control Study Nested Within the French Hospital Database on HIV ANRS Cohort CO4 », *Arch Intern Med*, vol. 170, n° 14, 2010, p. 1228-1238.
20. DEEKS, S. G. « HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging », *Annu Rev Med*, vol. 62, 2011, p. 141-155.
21. RICKABAUGH, T. M. et B. D. Jamieson. « A challenge for the future: aging and HIV infection », *Immunity Res*, vol. 48, n° 1-3, 2010, p. 59-71.
22. PEARSON, T. A., G. A. Mensah, R. W. Alexander, et al. « Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association », *Circulation*, vol. 107, n° 3, 2003, p. 499-511.
23. APPAY, V., D. Sauce, éd. Handbook on Immunosenescence, Springer Science + Business Media, 2009.
24. General Cardiovascular Disease (10-year Risk). National Heart, Lung, and Blood Institute, 2011 [consulté le 8 février 2011, à l'adresse suivante : <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/genecardio.html>.]
25. SAVES, M., G. Chene, P. Ducimetiere, et al. « Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population », *Clin Infect Dis*, vol. 37, n° 2, 2003, p. 292-298.
26. MEDINA, S., D. Wessman, D. Krause, J. Stepenosky, G. Boswell et N. Crum-Cianflone. « Coronary aging in HIV-infected patients », *Clin Infect Dis*, vol. 51, n° 8, 2010, p. 990-993.
27. GUARALDI, G., S. Zona, N. Alexopoulos, et al. « Coronary aging in HIV-infected patients », *Clin Infect Dis*, vol. 49, n° 11, 2009, p. 1756-1762.
28. WORM, S. W., S. De Wit, R. Weber, et al. « Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study) », *Circulation*, vol. 119, n° 6, 2009, p. 805-811.
29. ONEN, N. F. et E. T. Overton. « A Review of Premature Frailty in HIV-infected Persons; Another Manifestation of HIV-Related Accelerated Aging », *Curr Aging Sci*, 2010.
30. FRIIS-MOLLER, N., C. A. Sabin, R. Weber, et al. « Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction », *N Engl J Med*, vol. 349, n° 21, 2003, p. 1993-2003.
31. SUDANO, I., L. E. Spieker, G. Noll, R. Corti, R. Weber et T. F. Luscher. « Cardiovascular disease in HIV infection », *Am Heart J*, vol. 151, n° 6, 2006, p. 1147-1155.
32. COLAFIGLI, M., S. Di Giambenedetto, L. Bracciale, E. Tamburrini, R. Cuda et A. De Luca. « Cardiovascular risk score change in HIV-1-infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen », *HIV Med*, vol. 9, n° 3, 2008, p. 172-179.
33. SABIN, C. A., S. W. Worm, R. Weber, et al. « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration », *Lancet*, vol. 371, n° 9622, 2008, p. 1417-1426.
34. COSTAGLIOLA, D., S. Lang, M. Mary-Krause et F. Boccard. « Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence », *Curr HIV/AIDS Rep*, vol. 7, n° 3, 2010, p. 127-133.
35. MARTINEZ, E., M. Larrousse, D. Podzamczar, et al. « Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction », *AIDS*, vol. 24, n° 3, 2010, p. F1-F9.
36. HUMPHRIES, A., J. Amin et D. Cooper. « Changes in cardiovascular biomarkers with abacavir: a randomized 96-week trial », 17e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, 2010, résumé 718, San Francisco.
37. Age-standardized mortality rates by selected causes, by sex. 2010 [consulté le 8 avril 2011, à l'adresse suivante : <http://www40.statcan.gc.ca/l01/cst01/health30a-eng.htm>.]
38. D'AGOSTINO, R. B., fils, S. Grundy, L. M. Sullivan et P. Wilson. « Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation », *JAMA*, vol. 286, n° 2, 2001, p. 180-187.
39. CONROY, R. M., K. Pyorala, A. P. Fitzgerald, et al. « Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project », *Eur Heart J*, vol. 24, n° 11, 2003, p. 987-1003.
40. Reynolds Risk Score. 2011 [consulté à l'adresse suivante : <http://www.reynoldsriskscore.org/>.]
41. GREENLAND, P., J. S. Alpert, G. A. Beller, et al. « 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines », *Circulation*, vol. 122, n° 25, 2010, p. e584-e636.
42. MONDY, K. E., J. Gottdiener, E. T. Overton, et al. « High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy », *Clin Infect Dis*, vol. 52, n° 3, 2011, p. 378-386.
43. GRINSPOON, S. K., C. Grunfeld, D. P. Kotler, et al. « State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary », *Circulation*, vol. 118, n° 2, 2008, p. 198-210.

Directeur scientifique invité

Derek M. Fine, M. D.

Professeur agrégé de médecine,
Division de la néphrologie
École de médecine de l'université Johns Hopkins
Baltimore, Maryland

le porteur du VIH vieillissant :

altération de la fonction rénale

Les néphropathies chroniques constituent une lourde menace pour la survie à long terme des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les agents antirétroviraux hautement actifs (TAAH) ont considérablement abaissé le risque d'insuffisance rénale chronique au stade ultime (IRSU) expressément liée au VIH, comme ce fût le cas pour beaucoup d'autres complications de l'infection par le VIH lorsque celle-ci n'est pas bien maîtrisée. Les TAAH ont aussi atténué le dysfonctionnement rénal causé indirectement par cette infection, mais ils ne l'ont toutefois pas éliminé. Jusqu'à tout récemment, le risque d'insuffisance rénale, vue sous l'angle des complications du VIH, concernait surtout les patients Afro-américains qui se sont révélés particulièrement vulnérables à la néphropathie associée au VIH. Or l'incidence de l'insuffisance rénale ne cesse de grimper chez les sujets vieillissants dont l'infection par le VIH est autrement bien maîtrisée. Les médicaments habituellement utilisés pour préserver la fonction rénale sur fond d'infection par le VIH, tels que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), sont utiles, mais d'autres stratégies doivent être prises en considération. Parmi ces dernières, on trouve le recours privilégié aux agents antirétroviraux qui risquent le moins d'aggraver le dysfonctionnement rénal. La surveillance étroite de la fonction rénale s'impose en raison de la variation interindividuelle du risque de néphropathies et de l'évolution différente de ces maladies une fois qu'elles sont installées.

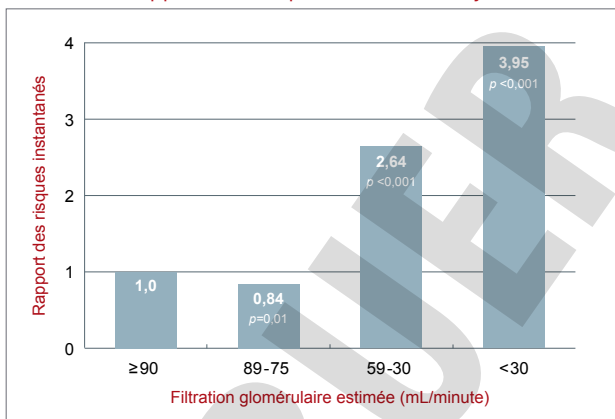
Contexte

Un des premiers cas de néphropathie associée au virus de l'immunodéficience humaine, qui a été rapporté en 1984, concernait une hyalinose segmentaire et focale avec syndrome néphrotique d'origine nébuleuse¹. Au cours de la période qui a suivi et qui mené à la mise au point des agents antirétroviraux hautement actifs (TAHA), la néphropathie associée au VIH a été reconnue comme une cause majeure de mortalité liée au VIH, notamment chez les sujets de race noire². Cette affection s'accompagnait souvent de protéinurie grave et d'une insuffisance rénale aiguë menant rapidement à l'insuffisance rénale chronique au stade ultime (IRSU), puis au décès³.

À l'ère des TAHA, le risque d'IRSU a diminué considérablement chez les porteurs du VIH, qu'ils soient de race blanche ou de race noire^{4, 5}. Les sujets d'ascendance africaine, toutefois, continuent d'être particulièrement exposés à la néphropathie associée au VIH et aux autres formes de néphropathie⁶. Cette situation s'explique, dans une large mesure, par une certaine prédisposition génétique imputable aux variantes du gène APOL1 du chromosome 22⁷ qui sont toujours présentes chez les sujets atteints de néphropathie associée au VIH, une entité histopathologique distincte des néphropathies chroniques, confirmée idéalement par biopsie. Les variantes de ce gène polymorphe semblent aussi expliquer le fait que les sujets de race noire séronégatifs à l'égard du VIH risquent davantage que ceux de race blanche d'être atteints d'IRSU⁸, et que la fonction rénale des porteurs du VIH de race noire se détériore beaucoup plus rapidement que celle des porteurs de race blanche⁵. Aucun essai avec répartition aléatoire des sujets n'a été réalisé pour confirmer l'aptitude des TAHA à prévenir la néphropathie associée au VIH, mais des analyses rétrospectives ont révélé que cette complication est rarement observée chez les patients qui entreprennent leur traitement par ces médicaments avant que leur immunodéficience ait atteint un stade avancé et qui parviennent à garder leur virémie sous le seuil de 400 copies/mL⁹. La néphropathie associée au VIH ne se voit pratiquement plus que chez les patients qui amorcent leur traitement antirétroviral alors que leur immunodéficience en est déjà à un stade avancé, mais les stratégies appliquées à l'heure actuelle, comme nous le verrons plus bas, pourraient freiner l'évolution de l'insuffisance rénale vers le stade ultime. La transplantation rénale peut offrir aux patients qui se dirigent vers l'IRSU une survie à long terme exempte de dialyse¹⁰.

Même si le risque de néphropathie spécifiquement associée au VIH a diminué avec l'arrivée des TAHA, il est à prévoir que les autres types de néphropathie risquent d'augmenter chez les porteurs du VIH vieillissants, et ce, pour un certain nombre de raisons. La microalbuminurie, signe précurseur d'une néphropathie plus grave, est jusqu'à cinq fois plus fréquente chez les sujets séropositifs à l'égard du VIH que chez les témoins séronégatifs après ajustement des diverses variables¹¹. Contrairement à la néphropathie associée au VIH, les néphropathies observées à l'ère des TAHA sont reliées à des processus pathologiques peu évolutifs et non pas aigus, même si, à terme, elles peuvent être tout aussi dangereuses. L'évaluation de la fonction rénale effectuée chez 20 132 porteurs du VIH a révélé que, depuis l'arrivée des TAHA, la filtration glomérulaire estimée au départ est un facteur de prédiction puissant de mortalité (voir la Figure 1)¹². Cela n'a rien de surprenant compte tenu du grand nombre d'études

FIGURE 1 | Rapport des risques instantanés ajusté de décès



Adapté d'IBRAHIM, F., et al. Tel que présenté dans le cadre de la 18^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, 2011. Résumé 836.

effectuées chez les sujets séronégatifs à l'égard du VIH, qui ont fait ressortir des résultats similaires.

La littérature faisant état de l'accélération des processus liés à l'âge chez les porteurs du VIH est de plus en plus abondante. Elle nous apprend, entre autres, que les reins peuvent être touchés de manière directe et indirecte¹³. Par exemple, le diabète de type 2, qui est un facteur de risque majeur d'altération de la fonction rénale, est quatre fois plus fréquent chez les porteurs du VIH que dans la population de témoins appariés en fonction de l'âge¹⁴. La prévalence de l'hypertension, autre risque d'altération de la fonction rénale, est jusqu'à trois fois plus élevée¹⁵, tandis que le virus de l'hépatite C (VHC), qui affaiblit aussi la fonction rénale, est beaucoup plus répandu chez les personnes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas¹⁶.

En outre, il ne fait plus de doute maintenant que plusieurs agents antirétroviraux accroissent le risque de néphropathie chronique. L'augmentation relative du risque est parfois minime, mais les agents antirétroviraux devant être pris indéfiniment, il se peut que ce risque provienne d'un effet cumulatif. Il n'y a pas d'objectif plus prioritaire dans le traitement du VIH que le maintien de la charge virale à un faible niveau, c'est entendu. Cela dit, il pourrait être particulièrement judicieux de choisir un agent qui risque peu d'altérer la fonction rénale chez les patients qui présentent dès le départ des facteurs de risque de néphropathie ou dont la fonction rénale est déjà affaiblie¹⁷.

TABLEAU 1 | Les néphropathies chroniques : facteurs de risque et complications

| Facteur de risque | Sujets séronégatifs pour le VIH | Sujets séropositifs pour le VIH |
|---|--|--|
| Hépatite C | < 1% (surtout chez les sujets qui ne sont pas des UDI) | Répandue |
| Diabète | Répandu (~5%) | Jusqu'à quatre fois plus fréquent |
| Antibiothérapie (amphotéricine B, gentamicine) | Répandue | Plus fréquente dans les cas d'antécédents d'infections opportunistes |
| Traitements antirétroviraux (ténofovir, indinavir) | Sans objet | Répandus |
| Insuffisance rénale liée à l'âge | Répandue après 65 ans | Répandue après 50 ans |

Adapté de FINE, D. M., et al. *Drugs*, vol. 68, 2008, p. 963-980.

Il est essentiel pour le clinicien de reconnaître le problème croissant que représentent les néphropathies chroniques chez les porteurs du VIH qui prennent de l'âge et de tenir compte des manifestations et des causes extrêmement variées de ces affections¹⁸. Fait important à noter, les processus pathologiques à l'origine de ces maladies sont souvent les mêmes que ceux qui sont observés chez les personnes indemnes de l'infection par le VIH, mais ils se produisent à un plus jeune âge et ils risquent davantage de provoquer des complications gravissimes en un temps beaucoup plus court (voir le Tableau 1).

La néphropathie associée au VIH qui était observée avant l'arrivée des TAHA et les néphropathies chroniques qui affligent souvent les personnes vieillissantes dont l'infection par le VIH est bien maîtrisée, sont imputables à des processus pathologiques très différents. En effet, on a fait le rapprochement entre la néphropathie associée au VIH et l'infection localisée des cellules des glomérules rénaux et des cellules de l'épithélium tubulaire par le VIH, qui entraîne une glomérulosclérose et une fibrose tubulo-interstitielle^{19, 20}. Dès lors qu'elle touche les cellules épithéliales du rein, l'infection par le VIH accélère l'altération de la filtration glomérulaire en perturbant directement le fonctionnement de ces cellules. La glomérulonéphrite à complexes immuns propre à l'infection par le VIH et la microangiopathie thrombotique liée au VIH, qui ne sont pas plus fréquentes chez les sujets de race noire, sont des maladies moins répandues chez les porteurs de ce virus⁷.

Pour comprendre la multiplication récente des cas de néphropathie chez les personnes vivant avec le VIH, il faut d'abord reconnaître que les néphropathies chroniques sont des maladies courantes chez les personnes séronégatives et que l'incidence globale de ces affections est en hausse. Cette hausse de l'incidence des néphropathies chroniques est probablement imputable, du moins en partie, au problème croissant d'obésité et des maladies qui y sont associées, surtout le diabète²¹; elle peut aussi être reliée au basculement démographique qui fait en sorte que l'âge médian augmente au Canada et à l'étranger²². Les tendances similaires qui se dessinent parmi les porteurs du VIH, notamment au chapitre du vieillissement, expliqueraient la hausse de l'incidence des néphropathies chroniques dans cette population.

Par ailleurs, non seulement les porteurs du VIH risquent-ils bien plus de souffrir de maladies nuisant à la fonction rénale, comme l'hépatite C, mais ils risquent aussi d'être relativement plus exposés à des substances néphrotoxiques telles que les agents antirétroviraux, les drogues illicites (par ex., la cocaïne) et les antibiotiques (par ex., la gentamicine et l'amphotéricine)²³. Les patients infectés par le VIH ne risquent probablement pas d'être exposés davantage aux autres agents connus pour leur néphrotoxicité comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais la grande quantité de médicaments qu'ils prennent pourrait les rendre plus vulnérables aux complications rénales telles que la néphrite interstitielle aiguë²⁴.

Pratiquement tous les agents antirétroviraux ont été incriminés dans des cas d'insuffisance rénale aiguë, mais les deux qui ont été le plus souvent reliés à des effets néphrotoxiques aigus ou chroniques sont le ténofovir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

(INTI) et l'indinavir, un inhibiteur de protéase (IP)⁶. Dans l'ensemble, le risque d'insuffisance rénale aiguë et de néphropathie chronique est faible chez les patients jeunes et relativement en santé traités par le ténofovir²⁵, mais cet agent peut provoquer une tubulopathie rénale proximale qui pourrait comporter un risque plus élevé d'insuffisance rénale chez les patients présentant d'autres facteurs de risque. Il se peut que le risque de lésions aux reins associé au ténofovir soit plus élevé chez les patients qui sont déjà atteints d'une néphropathie chronique et chez ceux qui y sont exposés de manière prolongée²⁶. Lors de l'analyse rétrospective des données recueillies chez 10 000 patients exposés au ténofovir, les chercheurs ont recensé des cas de néphrotoxicité chez seulement 2 % de ces patients. Ils ont toutefois constaté qu'il était plus probable de déceler une hausse de la créatininémie sérique supérieure à > 0,5 mg/dL (44,2 µmol/L) si la créatininémie sérique mesurée au départ était élevée, dans les cas de traitement concomitant avec un autre agent néphrotoxique et chez les patients plus âgés²⁷. Le risque associé à l'indinavir, contrairement au ténofovir, semble tirer son origine d'une néphrite interstitielle chronique²⁸, mais cet inhibiteur de protéase est rarement utilisé de nos jours et ne vient donc pas alourdir le risque de manière substantielle (voir le Tableau 2).

TABLEAU 2 | Effets néphrotoxiques et complications rénales en fonction de l'exposition aux médicaments

| Médicament | Mécanisme | |
|--|--|-------------------------------|
| Tenofovir | Tubulopathie | |
| Indinavir Pénicilline Sulfamides anti-infectieux | AINS Fluoroquinolones Inhibiteurs de la pompe à proton | Néphrite interstitielle aiguë |
| Amphotéricin B | Gentamicine | Nécrose tubulaire aiguë |
| Sulfadiazine Atazanavir | Indinavir | Néphropathie par cristallurie |
| Cocaïne AINS | Agent de contraste | Ischémie rénale |

Adapté de WINSTON, J., et al. *Clin Infect Dis*, vol. 47, 2008, p. 1449-1457.

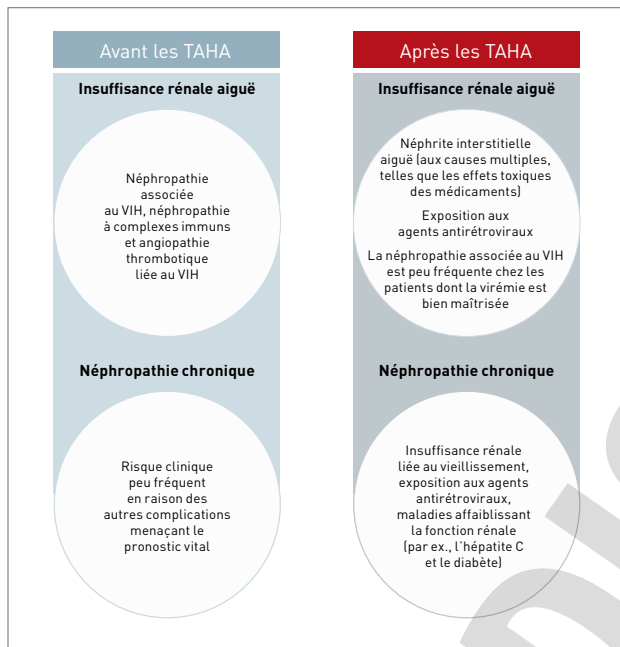
Caractéristiques cliniques et évaluation de la néphropathie chez les porteurs du VIH

À l'ère post-TAHA, il ne faut pas oublier que la néphropathie associée au VIH demeure une complication possible de l'infection par le VIH, surtout chez les sujets d'ascendance africaine dont la virémie n'est pas maîtrisée en dépit de l'utilisation d'agents antirétroviraux. La néphropathie associée au VIH s'accompagne habituellement d'une protéinurie marquée, qui n'est pas toujours néphrotique, et d'une insuffisance rénale aiguë qui évolue rapidement³. La néphropathie associée au VIH, qui n'est généralement pas reliée à l'hypertension ou à un œdème, s'observe habituellement chez les patients dont l'infection par VIH a évolué vers le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou ayant un faible nombre de lymphocytes T CD4 et une charge virale élevée.

Cela dit, dans la plupart des cas de néphropathie dont sont affligées aujourd'hui les personnes vivant avec le VIH, soit que la maladie n'a pas de lien causal direct avec cette infection (par ex., les traitements antirétroviraux), soit qu'elle est attribuable à des processus pathologiques que l'infection peut avoir exacerbés, sans les avoir causés pour autant. Bon nombre des facteurs à l'origine des

néphropathies chez les sujets séropositifs à l'égard du VIH sont les mêmes que ceux observés chez les personnes séronégatives, sauf que ces affections se manifestent plus tôt et qu'elles peuvent s'accompagner de complications, comme une infection concomitante par le VHC. Il peut être utile au moment de poser un diagnostic de faire la distinction entre l'insuffisance rénale aiguë qui témoigne d'une altération rapide de la fonction rénale, et les néphropathies chroniques qui, bien qu'évoluant lentement, sont le plus souvent irréversibles, et ce, même si leur progression peut être ralentie (voir la Figure 2).

FIGURE 2 | Causes majeures de néphropathie avant et après l'arrivée des TAHA



Adapté de FINE, D. M., et al. *Drugs*, vol. 68, 2008, p. 963-980.

Que la néphropathie soit imputable à une glomérulonéphrite d'origine immunitaire ou à une insuffisance rénale évolutive provoquée par d'autres processus pathologiques, y compris un déclin de la fonction rénale liée au vieillissement ou des lésions rénales d'origine médicamenteuse, elle risque d'être silencieuse au début sur le plan clinique, seules des analyses de laboratoire pouvant permettre de la déceler. Il convient donc de prévoir des épreuves fonctionnelles rénales dans le cadre de l'évaluation systématique des patients infectés par le VIH, y compris ceux qui sont autrement bien portants et dont l'infection est bien maîtrisée²⁹.

En règle générale, dans les cas de néphropathie s'accompagnant de protéinurie (il s'agit habituellement d'affections glomérulaires), cette dernière est le premier signe à se manifester³⁰. Une telle hausse de la concentration en protéines témoignant d'une anomalie de la fonction rénale peut être décelée chez le tiers des porteurs du VIH.³¹ Bien que la protéinurie ne soit pas toujours suffisamment marquée pour justifier un traitement, elle est souvent liée à une néphropathie évolutive, d'où la nécessité de surveiller étroitement ces patients. La protéinurie, même lorsqu'elle est de l'ordre de la microalbuminurie (de 30 à 300 mg/24 heures), est un signe pronostic sombre, puisqu'elle laisse entrevoir des risques pour la santé tels que des accidents cardiovasculaires. Le recueil d'urines de 24 heures est ordinairement considéré comme la méthode la plus

précise pour évaluer la protéinurie. D'après les lignes directrices de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), les bandelettes réactives constituent toutefois un moyen de détection acceptable pour la surveillance de la fonction rénale chez les patients infectés par le VIH. Il n'en demeure pas moins que la détermination ponctuelle du rapport protéine/créatinine à partir d'un seul échantillon d'urine donne une évaluation plus précise de la protéinurie et qu'elle a un côté pratique non négligeable.

Indépendamment de l'ampleur de la protéinurie, l'estimation de la filtration glomérulaire (au moyen de formules fondées sur la créatinine) se justifie chez tous les patients dès son apparition aux fins d'évaluation de leur fonction rénale. On s'entend pour dire que, par définition, il y a néphropathie chronique quand la filtration glomérulaire estimée est inférieure à 60 mL/min/173 m² et qu'elle persiste pendant au moins trois mois ou quand une autre anomalie rénale, comme la protéinurie, est présente depuis plus de trois mois, quelle que soit la filtration glomérulaire estimée³². La fréquence à laquelle seront répétées les estimations de la filtration glomérulaire doit reposer sur les critères suivants : ampleur de la protéinurie, présence de facteurs de risque de néphropathie chronique, de diabète ou d'autres maladies concomitantes, exposition à des médicaments néphrotoxiques, usage du tabac, dyslipidémie ou utilisation de drogues injectables²⁹.

Chez les sujets jeunes autrement en santé, dont l'infection par le VIH est bien maîtrisée et ne présentant pas de facteurs de risque de néphropathie, la surveillance systématique de la fonction rénale peut se faire dans le cadre des examens de santé périodiques, mais elle devra avoir lieu à intervalles de plus en plus rapprochés et à l'aide de méthodes de plus en plus poussées au fur et à mesure que le patient avancera en âge et que s'ajouteront des facteurs de risque. L'utilisation des bandelettes réactives pour mesurer la protéinurie peut suffire chez les patients peu exposés, mais le moindre doute quant à la présence possible d'une néphropathie doit donner lieu à des examens et analyses supplémentaires, y compris la détermination du rapport protéine/créatinine ou du rapport albumine/créatinine et l'estimation de la filtration glomérulaire chez les sujets très exposés ou quand la présence d'une protéinurie incite à approfondir les évaluations.

Chez les sujets infectés par le VIH, il arrive parfois que l'on doive procéder à une biopsie rénale pour poser un diagnostic de certitude sur la cause de l'insuffisance rénale aiguë ou d'une néphropathie, y compris la néphropathie associée au VIH. On doit effectuer ce type de prélèvement sans délai chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë, surtout si on soupçonne la présence d'une néphropathie associée au VIH, en raison de la détérioration rapide de la fonction rénale provoquée par cette affection. La néphrite interstitielle aiguë fait aussi partie des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale aiguë chez les porteurs du VIH. Tout comme celles de la néphropathie associée au VIH, les caractéristiques de la néphrite interstitielle aiguë permettent de la diagnostiquer plus facilement à la biopsie. Il peut être inutile de procéder à ce type de prélèvement chez les victimes d'une néphropathie si la détérioration de leur fonction rénale cadre avec une maladie concomitante telle que le diabète. La biopsie peut toutefois

se révéler utile pour évaluer l'atteinte rénale chez les patients infectés par le VHC et faciliter le choix de la stratégie de prise en charge qui convient le mieux. Elle peut également présenter un grand intérêt pour orienter la prise en charge des patients quand plusieurs diagnostics sont possibles.

Traitement

Dans bien des cas, la néphropathie est une maladie irréversible, mais il est possible de ralentir sensiblement son évolution. La première étape consiste à contrer ou à éliminer les sources possibles de néphropathie ou de néphrotoxicité. Il peut s'agir, par exemple, de traiter une hépatite C ou de passer à un TAHA exempt de ténofovir. La détection de la détérioration de la fonction rénale dès ses débuts permet d'intervenir pendant que les dommages aux reins sont limités, surtout si la cause peut être déterminée. Chez les patients traités par le ténofovir, par exemple, le risque immédiat de néphropathie d'importance clinique semble très faible si la fonction rénale s'affaiblit lentement, mais les effets négatifs des traitements prolongés peuvent s'accumuler ou s'intensifier chez les sujets qui présentent d'autres facteurs de risque de néphropathie chronique³³.

Dans le cas des patients atteints d'une néphropathie associée au VIH ou d'une néphropathie à complexes immuns, qui n'ont pas encore entrepris un traitement antirétroviral, la suppression de la charge virale est éminemment prioritaire et il faut s'en occuper sur le champ. Les stéroïdes peuvent aussi se révéler utiles durant les manifestations aiguës de la néphropathie associée au VIH. Au terme de la phase aiguë, il est possible de ralentir la détérioration de la fonction rénale à l'aide des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)³⁴. Les soins à prodiguer aux patients dont la néphropathie associée au VIH (ou de toute autre néphropathie) a dégénéré en IRSU, ou qui risque fortement de le faire, doivent être confiés à un néphrologue qui veillera à leur offrir des traitements par dialyse ou par des techniques de pointe telles que la transplantation d'organe.

Chez les patients aux prises avec une néphropathie, les mêmes principes de préservation de la fonction rénale s'appliquent, que les sujets soient séropositifs ou séronégatifs à l'égard du VIH. Il s'agit donc de maîtriser scrupuleusement la tension artérielle, la glycémie (chez les patients diabétiques) et les dyslipidémies, d'éviter les agents néphrotoxiques et d'administrer des doses appropriées d'inhibiteurs de l'ECA ou d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Il est également plus prudent d'éviter de fumer et de boire peu d'alcool. En outre, il convient de rester à l'affût d'une anémie et d'anomalies du renouvellement osseux étant donné le lien avéré entre le dysfonctionnement rénal et de tels problèmes.

Conclusion

L'infection par le VIH s'est révélée un facteur de risque de dysfonctionnement rénal et d'évolution vers une IRSU dès le début de l'épidémie. Bien que l'arrivée des TAHA ait fortement atténué le risque de néphropathie associée au VIH, il est à prévoir que, comparativement aux sujets du même âge indemnes de ce virus, l'incidence des néphropathies augmentera plus rapidement au sein de la population vieillissante des porteurs du VIH, et ce, même si leur infection est bien maîtrisée. Nous avons de nombreuses raisons de craindre une augmentation de l'incidence de néphropathie chronique chez les personnes

séropositives qui avancent en âge, telles qu'un plus grand nombre de facteurs de risque, une exposition plus importante aux agents néphrotoxiques et un processus de vieillissement qui semble accéléré chez ces patients. Les examens de santé périodiques doivent comprendre la surveillance systématique de la fonction rénale aussi bien chez les sujets sains que chez les porteurs du VIH, mais elle devra avoir lieu plus souvent et plus minutieusement chez ces derniers. ●

Le dépistage et le diagnostic de l'insuffisance rénale chez les porteurs du VIH vieillissants

1. Lors de la première visite, il faut évaluer les facteurs de risque d'insuffisance rénale tels que l'hypertension, le diabète, l'hépatite C, l'exposition aux agents néphrotoxiques, les antécédents familiaux de néphropathie, l'immunodéficience prononcée avant l'amorce des traitements antirétroviraux, l'exposition à la cocaïne et l'usage du tabac. Il convient de procéder à des épreuves de dépistage de la protéinurie, de doser la créatinine sérique et d'estimer la filtration glomérulaire afin de détecter la présence d'une néphropathie possible, les résultats obtenus servant de données de référence pour la suite.
2. Il faut calculer le rapport protéine/créatinine ou albumine/créatinine à partir d'un échantillon d'urine prélevé de façon ponctuelle dans le cadre de la première visite. Il s'agit d'un moyen pratique et précis de dépister les problèmes rénaux sous-jacents. Des contrôles réalisés tous les six mois peuvent suffire chez les patients qui suivent un traitement antirétroviral stable et dont le virus reste sous les seuils de détection, mais qui présentent des facteurs de risque de néphropathie (énumérés au point 1). Dans le cas des sujets exempts de protéinurie et de facteurs de risque, le tableau clinique doit guider les contrôles qui seront alors sporadiques.
3. Chez les patients présentant une microalbuminurie (de 30 à 300 mg/24 heures ou un rapport albumine/créatinine de 30 à 300 mg d'albumine/g de créatinine) lors de l'évaluation initiale ou d'un contrôle subséquent, il est recommandé de répéter les épreuves dans les trois mois afin de mesurer la vitesse à laquelle les choses évoluent, puis tous les six mois par la suite.
4. Des évaluations plus approfondies par un néphrologue, par échographie rénale ou au moyen d'autres examens et analyses s'imposent chez les patients :
 - a. présentant une protéinurie manifeste (concentration de protéines dans les urines de 24 heures supérieure à 0,3 g, rapport protéine/créatinine excédant 0,3 g de protéines/g de créatinine lors d'un prélèvement d'urine ponctuel ou rapport albumine/créatinine de plus de 300 mg d'albumine/g de créatinine);
 - b. manifestant une diminution inexplicable de leur filtration glomérulaire estimée (hausse de la créatininémie);
 - c. aux prises avec une néphropathie inexplicable.
5. Chez les patients traités par le ténofovir :
 - a. Il faut vérifier la créatininémie sérique, la phosphatémie et la concentration de sucre dans les urines à chaque visite périodique afin de détecter une insuffisance rénale ou une tubulopathie.
6. Chez les patients aux prises avec une néphropathie chronique, il faut établir un plan de traitement :
 - a. cerner la cause de la maladie (par ex., diabète sucré ou hypertension);
 - b. prendre en charge la tension artérielle convenablement et envisager le recours aux inhibiteurs de l'ECA;
 - c. Éviter les néphrotoxiques susceptibles de causer une néphropathie chronique ou de l'exacerber;
 - d. corriger les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, tels que l'hypercholestérolémie, l'obésité et l'usage du tabac;
 - e. modifier au besoin les habitudes alimentaires en restreignant, par exemple, l'apport en sel, en potassium ou en phosphates.

Références

1. RAO, T. K., E. J. Filippone, A. D. Nicastri, *et al.* « Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome », *N Engl J Med*, vol. 310, n° 11, 1984, p. 669-673.
2. WINSTON, J. A. et P. E. Klotman. « Are we missing an epidemic of HIV-associated nephropathy? », *J Am Soc Nephrol*, vol. 7, n° 1, 1996, p. 1-7.
3. CARBONE, L., V. D'Agati, J. T. Cheng et G. B. Appel. « Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy », *Am J Med*, vol. 87, n° 4, 1989, p. 389-395.
4. AHUJA, T. S., J. Grady et S. Khan. « Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States », *J Am Soc Nephrol*, vol. 13, n° 7, 2002, p. 1889- 1893.
5. LUCAS, G. M., B. Lau, M. G. Atta, D. M. Fine, J. Keruly et R. D. Moore. « Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races », *J Infect Dis*, vol. 197, n° 11, 2008, p. 1548-1557.
6. WINSTON, J., G. Deray, T. Hawkins, L. Szczech, C. Wyatt et B. Young. « Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS », *Clin Infect Dis*, vol. 47, n° 11, 2008, p. 1449-1457.
7. GENOVESE, G., D. J. Friedman, M. D. Ross, *et al.* « Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans », *Science*, vol. 329, n° 5993, 2010, p. 841-845.
8. CHOI, A. I., R. A. Rodriguez, P. Bacchetti, D. Bertenthal, P. A. Volberding et A. M. O'Hare. « Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes », *J Am Soc Nephrol*, vol. 18, n° 11, 2007, p. 2968-2974.
9. ESTRELLA, M., D. M. Fine, J. E. Gallant, *et al.* « HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients », *Clin Infect Dis*, vol. 43, n° 3, 2006, p. 377-380.
10. STOCK, P. G., B. Barin, B. Murphy, *et al.* « Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients », *N Engl J Med*, vol. 363, n° 21, 2010, p. 2004-2014.
11. SZCZECH, L. A., C. Grunfeld, R. Scherzer, *et al.* « Microalbuminuria in HIV infection », *AIDS*, vol. 21, n° 8, 2007, p. 1003-1009.
12. IBRAHIM, F., L. Hamzh, R. Jones, D. Nitsch, C. Sabin et F. Post. *Renal disease: long-term outcomes and prognostic factors*, présenté lors de la 18e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, 2011, résumé 836.
13. VANCE, D. E., M. Mugavero, J. Willig, J. L. Raper et M. S. Saag. « Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life », *J Assoc Nurses AIDS Care*, vol. 22, n° 1, 2011, p. 17-25.
14. BROWN, T. T., S. R. Cole, X. Li, *et al.* « Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study », *Arch Intern Med*, vol. 165, n° 10, 2005, p. 1179-1184.
15. GAZZARUSO, C., R. Bruno, A. Garzaniti, *et al.* « Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome », *J Hypertens*, vol. 21, n° 7, 2003, p. 1377-1382.
16. SHERMAN, M., S. Shafran, K. Burak, *et al.* « Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines », *Can J Gastroenterol*, vol. 21 (suppl. C), 2007, p. 25C-34C.
17. HAWKINS, T. « Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy », *Antiviral Res*, vol. 85, n° 1, 2010, p. 201-209.
18. RACHAKONDA, A. K. et P. L. Kimmel. « CKD in HIV-infected patients other than HIV-associated nephropathy », *Adv Chronic Kidney Dis*, vol. 17, n° 1, 2010, p. 83-93.
19. MARRAS, D., L. A. Bruggeman, F. Gao, *et al.* « Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy », *Nat Med*, vol. 8, n° 5, 2002, p. 522- 526.
20. ALPERS, C. E. et J. Kowalewska. « Emerging paradigms in the renal pathology of viral diseases », *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 2 (suppl. 1), 2007, p. S6-S12.
21. WILD, S., G. Roglic, A. Green, R. Sicree et H. King. « Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 », *Diabetes Care*, vol. 27, n° 5, 2004, p. 1047-1053.
22. LEVIN, A., B. Hemmelgarn, B. Culleton, *et al.* « Guidelines for the management of chronic kidney disease », *CMAJ*, vol. 179, n° 11, 2008, p. 1154-1162.
23. FINE, D. M., M. A. Perazella, G. M. Lucas et M. G. Atta. « Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management », *Drugs*, vol. 68, n° 7, 2008, p. 963-980.
24. PARKHIE, S. M., D. M. Fine, G. M. Lucas et M. G. Atta. « Characteristics of patients with HIV and biopsy-proven acute interstitial nephritis », *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 5, n° 5, 2010, p. 798- 804.
25. IZZEDINE, H., J. S. Hulot, D. Vittecoq, *et al.* « Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study », *Nephrol Dial Transplant*, vol. 20, n° 4, 2005, p. 743-746.
26. MOCROFT, A., O. Kirk, P. Reiss, *et al.* « Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients », *AIDS*, vol. 24, n° 11, 2010, p. 1667-1678.
27. NELSON, M. R., C. Katlama, J. S. Montaner, *et al.* « The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years », *AIDS*, vol. 21, n° 10, 2007, p. 1273-1281.
28. BERNIS, J. S. et N. Kasbekar. « Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists », *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 1, n° 1, 2006, p. 117-129.
29. GUPTA, S. K., J. A. Eustace, J. A. Winston, *et al.* « Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America », *Clin Infect Dis*, vol. 40, n° 11, 2005, p. 1559-1585.
30. ESTRELLA, M. M. et D. M. Fine. « Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients », *Adv Chronic Kidney Dis*, vol. 17, n° 1, 2010, p. 26-35.
31. GUPTA, S. K., B. W. Mamlin, C. S. Johnson, M. D. Dollins, J. M. Topf et M. P. Dube. « Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients », *Clin Nephrol*, vol. 61, n° 1, 2004, p. 1-6.
32. LEVEY, A. S., J. Coresh, E. Balk, *et al.* « National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification », *Ann Intern Med*, vol. 139, n° 2, 2003, p. 137-147.
33. RODRIGUEZ-NOVOA, S., E. Alvarez, P. Labarga et V Soriano. « Renal toxicity associated with tenofovir use », *Expert Opin Drug Saf*, vol. 9, n° 4, 2010, p. 545-559.
34. WEI, A., G. C. Burns, B. A. Williams, N. B. Mohammed, P. Visintainer et S. L. Sivak. « Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition », *Kidney Int*, vol. 64, n° 4, 2003, p. 1462-1471.

NE PAS DISTRIBUER

Directeur scientifique invité

Bruce James Brew, M. D.

Professeur de médecine (neurologie)

Université de la Nouvelle-Galles-du-Sud
Sydney, Australie

le porteur du VIH vieillissant :

le déficit neuro-cognitif

La détérioration des fonctions cognitives est une complication insidieuse et souvent progressive de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Même si les traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA) ont pratiquement éliminé la démence associée au stade ultime du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), la déficience cognitive demeure une complication fréquente de l'infection par le VIH, même chez les patients dont la virémie est bien maîtrisée. Or l'incidence et la gravité des troubles neuro-cognitifs imputables au VIH sont en hausse au sein de la population vieillissante des porteurs du VIH, conséquence possible de la plus grande vulnérabilité des personnes âgées en général et de l'affaiblissement graduel de leurs fonctions qui s'est produit pendant les nombreuses années où ils ont vécu avec leur infection. Les enjeux cliniques que représente cette complication sont énormes. Deux facteurs, entre autres, peuvent expliquer la variation du risque de déficience cognitive : la capacité relative qu'ont certains traitements antirétroviraux de traverser la barrière hémato-encéphalique et, ce faisant, de réduire la charge virale à l'intérieur du système nerveux central (SNC) et la vulnérabilité propre à chaque patient, celle-ci étant possiblement d'origine génétique. Des variables n'ayant aucun rapport avec le VIH pourraient aussi jouer un rôle important chez certains patients. Il convient donc de surveiller attentivement les perturbations des fonctions cognitives au moyen d'évaluations cliniques périodiques dans le cadre des stratégies visant à cerner et à prévenir les troubles neuro-cognitifs imputables au VIH.

Le déficit neuro-cognitif : son comportement épidémiologique

Avant l'arrivée des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA), la démence était l'une des complications définissant le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) causée par l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), puisque 15 % des patients au moins en étaient atteints au moment de leur décès¹. À cette époque, le risque de démence liée au sida augmentait au fur et à mesure que la fonction immunitaire s'affaiblissait et semblait une conséquence directe de l'absence de maîtrise de l'infection par le VIH². En notre ère post-TAHA, la démence liée au sida a été intégrée aux troubles neuro-cognitifs associés au VIH, terme générique servant à décrire le spectre de la dégradation des fonctions neurologiques, qui s'étend des perturbations neuro-cognitives asymptomatiques à la démence liée au sida³. Bien que les TAHA aient considérablement abaissé le risque de démence, l'incidence des troubles neuro-cognitifs associés au VIH semble rester la même après ajustement en fonction de l'âge, du niveau d'instruction, du sexe, de la race et du nombre de lymphocytes T CD4⁴. Les signes de déficit cognitif progressif observés chez les patients, même chez ceux dont la virémie est bien maîtrisée, portent à croire qu'un processus pathologique intracérébral se poursuit en dépit de l'élimination des signes cliniques de l'infection⁵. Lors d'une étude transversale terminée récemment, les chercheurs ont constaté que, contrairement aux cas de démence qui étaient rares, les troubles neuro-cognitifs associés au VIH étaient répandus, puisque 52 % des sujets présentaient des perturbations neuropsychologiques plus ou moins marquées⁶. Ils ont notamment objectivé une déficience cognitive asymptomatique chez 33 % des sujets, une déficience cognitive légère, quoique symptomatique, chez 12 % des sujets et une démence chez 2 % des sujets. Pour ce qui est des autres sujets, leur déficit neuropsychologique avait une tout autre cause.

La déficience cognitive s'aggrave au fil du temps, même chez les patients dont l'infection par le VIH est bien maîtrisée, virémie plasmatique à l'appui. Dans le cadre d'une étude ayant servi à observer pendant 27 mois des porteurs du VIH dont la virémie se situait sous le seuil de détection des méthodes de dosage, les chercheurs ont noté que le tiers de ces patients manifestaient une détérioration de leurs fonctions cognitives⁷. Après avoir écarté les causes traitables de cette déficience cognitive, ils en sont venus à la conclusion que l'âge et l'ancienneté de l'infection par le VIH constituaient probablement des facteurs de risque d'une telle détérioration. Or, au cours d'une étude prospective ayant permis de comparer une cohorte de patients âgés de plus de 50 ans à une autre cohorte composée de patients âgés de 20 à 39 ans, les chercheurs ont constaté que l'incidence de la déficience cognitive était deux fois plus élevée dans le groupe de sujets plus âgés (25 % vs 13 %; $p = 0,041$)⁸. Il est ressorti d'une étude sur les multiples facteurs de risque de déficience cognitive au sein d'une grande cohorte de sujets depuis l'arrivée des TAHA que l'âge avancé au moment de la séroconversion et l'ancienneté de l'infection étaient des facteurs de prédiction indépendants à ce chapitre⁹. Notons que des interactions possibles entre l'âge, la durée de l'infection et des facteurs de risque de troubles cognitifs n'ayant aucun lien avec le VIH, tels que les maladies vasculaires cérébrales, pourraient jouer un rôle important au sein de la population vieillissante des porteurs du VIH¹⁰.

Si un pourcentage appréciable des porteurs du VIH ne manifeste toujours pas de troubles cognitifs observables même après plusieurs années – ce qui laisse soupçonner qu'une certaine vulnérabilité d'origine génétique pourrait jouer un rôle prépondérant¹¹ – il n'en demeure pas moins que de nombreuses autres variables semblent avoir une incidence sur le risque couru par les sujets dont la virémie est par ailleurs bien maîtrisée. Par exemple, une étude a démontré que l'incidence de la déficience cognitive globale était pratiquement 50 % plus élevée (63 % vs 43 %) chez les patients infectés à la fois par le VIH et par le virus de l'hépatite C que chez ceux qui n'avaient contracté que le VIH¹². De nombreux chercheurs s'emploient activement à répertorier les marqueurs biologiques qui permettraient de prédire les troubles cognitifs chez les porteurs du VIH¹³. Bien qu'on ne soit pas encore certain que le déficit cognitif écourte la survie des porteurs du VIH, comme c'est effectivement le cas dans les cas avancés¹⁴, l'incidence élevée des troubles cognitifs chez les patients vieillissants laisse craindre une crise majeure en matière de santé publique.

La pathogenèse

Le processus physiopathologique à l'origine des troubles neuro-cognitifs associés au VIH est alimenté par les protéines virales neurotoxiques issues des cellules infectées par le VIH, telles que des astrocytes, des microglies et des macrophages, de même que par des cytokines, des chimiokines et d'autres médiateurs neurotoxiques libérés par les cellules saines du SNC responsables des signaux pro-inflammatoires¹⁵. Il est probable que le VIH traverse la barrière hématoencéphalique et pénètre dans le SNC au moyen d'un sous-groupe de monocytes infectés qui y créent un réservoir viral capable d'y exercer des effets neurotoxiques quelque temps après la séroconversion, possiblement dans un délai très court¹⁶. Dans les années qui suivent l'infection, la propagation du VIH dans le SNC se fait indépendamment de celle observée en périphérie¹⁷.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine des altérations neuronales et nerveuses telles que les lésions synaptiques et dendritiques, mais le stress oxydatif, qui participe notamment à l'excitotoxicité, est le plus important^{18,19}. Les études autopsiques ont surtout mis au jour des infiltrats de cellules mononucléées sous-corticales, ainsi que des nodules microgliaux, des cellules géantes multinucléées et une gliose²⁰. Chez les patients ayant reçu des TAHA, les infiltrats sont moins nombreux et chez quelques-uns d'entre eux, on note un chevauchement avec certaines caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, telles que des dépôts amyloïdes²¹.

Les fonctions cognitives peuvent être stratifiées en fonction d'une série de paramètres, comme la vitesse de traitement de l'information, l'attention, le stockage de la mémoire et l'accès à cette dernière, qui font intervenir divers processus dans différentes zones de l'encéphale²². Comme les types de déficit cognitif observés varient d'une maladie à l'autre, l'utilisation de divers paramètres s'impose pour documenter les différents types d'altérations. Des chercheurs ont constaté qu'avant l'arrivée des TAHA, les troubles cognitifs prenaient souvent la forme d'une diminution de la motricité et d'une réduction de la fluence verbale, tandis que la perte de mémoire et les troubles des fonctions exécutives sont désormais plus répandus chez les patients vieillissants

dont la virémie est bien maîtrisée²³. D'autres études sont venues confirmer la nature des déficiences cognitives types observées chez les adultes vieillissants, telles que les problèmes de stockage de la mémoire et de mémorisation²³⁻²⁵, laissant ainsi entendre que le déficit cognitif lié au VIH observé depuis l'apparition des TAHA coïncide avec celui produit par un processus pathologique associé au vieillissement, d'où l'amalgame de leurs effets²⁶.

Fait important à noter, les agents antirétroviraux se distinguent fortement les uns des autres, même au sein d'une même classe (par ex., les inhibiteurs de protéase ou les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI]), pour ce qui est de leur pénétration du liquide céphalorachidien (LCR)²⁶. Selon une méthode de classement à trois niveaux de stratification fondée sur plusieurs variables, y compris la concentration de médicament dans le LCR, la majorité des inhibiteurs de protéase pénètrent peu le LCR contrairement à l'indinavir associé au ritonavir, l'amprénavir, le lopinavir et le darunavir, qui eux le pénètrent considérablement^{27, 28}. Parmi les INTI, le ténofovir et la didanosine ont été les agents qui ont fait preuve de la pénétration la plus faible, tandis que l'abacavir et la zidovudine ont été ceux avec la plus forte.

La théorie voulant que la réduction de la charge virale dans le LCR se traduise par une diminution de la production de protéines neurotoxiques, d'où la prévention ou le ralentissement du déficit cognitif, est séduisante, mais elle n'a pas encore été vérifiée dans le cadre d'études prospectives. Les traitements antirétroviraux reposant sur l'administration d'agents réputés pour leur faible pénétration sont associés à des concentrations d'ARN du VIH dans le LCR plus élevées que ceux reconnus pour leur forte pénétration de ce liquide²⁷. Cela dit, peu d'études prospectives ont fait état d'une issue différente de la maladie sur le plan cognitif avec les agents à forte pénétration. Au cours d'un essai de douze semaines, l'abacavir ne s'est pas révélé plus efficace qu'un placebo pour améliorer les fonctions cognitives après son intégration à un traitement d'appoint stable, mais cet essai était relativement court et un seul agent, et non plusieurs, a été ajouté au traitement²⁹. Dans l'ensemble, les données reliant une faible pénétration du LCR à une réplification plus marquée du VIH à l'intérieur de ce liquide justifient la réalisation d'essais cliniques approfondis, menés avec répartition aléatoire des sujets et qui serviront à comparer les répercussions que pourraient avoir sur les fonctions neuro-cognitives divers traitements antirétroviraux exerçant des effets différents sur le LCR²⁷⁻³⁰.

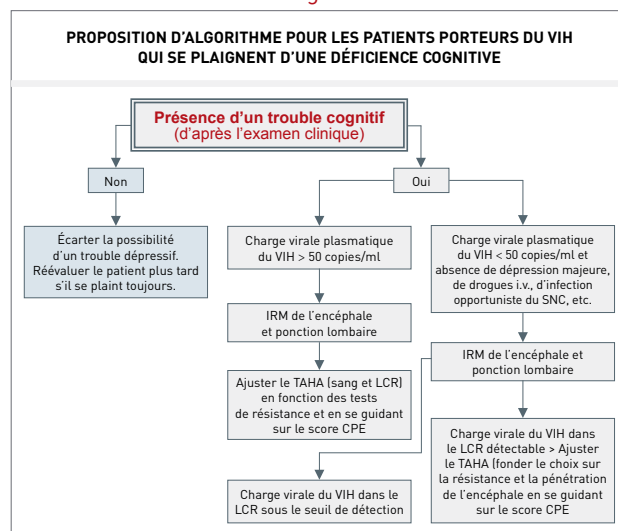
La fragilisation liée au VIH est un phénomène qui a été signalé assez récemment et qui pourrait être le reflet d'un vieillissement accéléré des fonctions physiologiques, y compris celles du SNC³¹. Au cours de leur étude comparative menée chez des patients qui entreprenaient un traitement antirétroviral après l'âge de 50 ans, des chercheurs ont constaté que le risque de troubles cardiovasculaires, métaboliques ou neurologiques était plus de six fois plus élevé ($p < 0,0001$) que celui auquel était exposée une cohorte de patients plus jeunes, et ce, même si la tolérance aux traitements antirétroviraux avait été semblable dans les deux groupes³². Ils en ont déduit qu'un mécanisme indépendant causant l'accélération de la détérioration du SNC pourrait être en cause chez les porteurs du VIH qui avancent en âge.

Le diagnostic et la surveillance

Compte tenu de l'incidence élevée de la déficience cognitive chez les porteurs du VIH, il convient de procéder périodiquement à des tests cognitifs chez tous les patients qui présentent une telle infection. Les mesures effectuées d'emblée, même chez les patients relativement jeunes, permettront de documenter les altérations que pourraient subir les fonctions cognitives par la suite. La première définition de la déficience cognitive imputable au VIH de l'American Academy of Neurology (AAN) remonte à 1991³³. Il n'en demeure pas moins que l'importance des déficits cognitifs observés dans les cas d'infection par ce virus a évolué depuis l'arrivée des TAHA. Avant que la médecine ne parvienne à maîtriser la virémie, l'apparition de la démence chez les porteurs du VIH était souvent le signe d'une détérioration immunologique avancée annonciatrice des stades ultimes de la maladie. Mais depuis que les médecins font appel aux TAHA, ils ne considèrent plus forcément les premiers signes discrets de déficit cognitif comme des indices de l'imminence d'une morbidité clinique importante; ils y voient plutôt une chance d'intervenir tôt.

La détérioration des fonctions cognitives peut être difficile à déceler lorsque son évolution est lente. Qui plus est, l'évaluation de la cognition en bonne et due forme peut se révéler chronophage. Par conséquent, il est recommandé de procéder en trois temps. Le premier comporte un dépistage élémentaire, qui se fait en deux ou trois minutes à peine. Cette opération pourrait s'effectuer à l'aide d'un algorithme comme celui qui a été mis au point par Cysique et ses collègues ou en surveillant de près les « signaux d'alarme », comme l'illustre la Figure 1.

FIGURE 1 | Algorithme du dépistage de la détérioration des fonctions cognitives



Adapté de DU PASQUIER, R, *et al. Rev Méd Suisse*, vol. 5, n° 201, 2009, p. 955-6, 958-61.

Si l'un ou l'autre est positif, il faut alors demander au patient de revenir une semaine plus tard environ pour une évaluation plus approfondie. Pour cette deuxième étape, il conviendrait d'utiliser l'échelle CogState de démence liée au VIH, ou une autre plus détaillée et des questions ciblées, ce qui devrait exiger une dizaine ou une quinzaine de minutes environ. Advenant que les résultats soient positifs, il faut alors demander au patient de se prêter à une évaluation de la cognition en bonne et due forme une semaine plus tard environ³⁴.

Bien que cette surveillance en trois temps puisse se révéler utile pour détecter une détérioration des fonctions cognitives dès ses débuts, il est important d'établir un diagnostic différentiel en s'attardant sur les causes possibles d'une telle détérioration hormis les troubles neuro-cognitifs associés au VIH. Devraient en faire partie, par exemple, la dépression et autres problèmes psychologiques, les troubles métaboliques, des complications opportunistes, s'il y a lieu, de même que des maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou une altération cognitive d'origine vasculaire, qui sont parfois exacerbées par l'infection par le VIH.

La prise en charge

L'une des questions les plus importantes sur le plan clinique consiste à déterminer si les agents antirétroviraux se distinguent par leur aptitude pour prévenir, faire rétrocéder ou maîtriser les troubles neuro-cognitifs associés au VIH. Dans la mesure où ces troubles sont une conséquence directe des neurotoxines générées par la réplication virale qui se produit à l'intérieur du SNC, la capacité des traitements antirétroviraux à traverser la barrière hématoencéphalique est probablement le facteur déterminant dans la protection relative conférée par ces derniers. Des chercheurs ont effectué plusieurs études dans le but de quantifier cette pénétration au moyen de diverses techniques, par exemple, en mesurant les concentrations de médicament dans le LCR et en évaluant la suppression du VIH de ce liquide pendant le traitement²⁷. Quand on utilise des agents antirétroviraux qui pénètrent bien dans le LCR, on constate que la virémie y est plus faible que lorsqu'on emploie des agents qui y parviennent moins bien, et ce, même si on obtient une diminution de la charge virale plasmatique du même ordre³⁵. L'analyse de régression multivariée effectuée dans le cadre d'une étude publiée récemment et réalisée chez plus de 2600 patients a permis de faire le rapprochement entre des traitements antirétroviraux ayant une bonne pénétration du LCR et une meilleure fonction neuro-cognitive³⁶.

La prise en charge des troubles neuro-cognitifs associés au VIH est en pleine évolution. Il faudrait avant tout veiller à éliminer le virus du sang et du LCR. Jusqu'à maintenant, les adjuvants ne se sont pas montrés efficaces, exception faite peut-être de la mémantine qui a exercé des bienfaits modestes³⁷⁻³⁸. Compte tenu du processus physiopathologique à l'origine du déficit cognitif, la maîtrise de la réplication du VIH à l'intérieur du LCR devient un objectif séduisant à atteindre, du moins en théorie. Des observations viennent appuyer cette démarche, et ce, même chez les sujets dont la charge virale plasmatique se situe sous le seuil de détection des techniques de dosage types, puisque ces méthodes permettent de déceler la réplication du VIH dans le LCR de 10 % de ces sujets³⁹. La proportion de sujets chez lesquels les dosages de l'ARN non répétitif permettent de déceler des concentrations mesurables d'ARN du VIH est encore plus élevée, mais l'usage de ces techniques n'est pas généralisé pour le moment. En plus de l'étude citée précédemment au cours de laquelle un traitement antirétroviral ayant une bonne pénétration du LCR a été relié à une réduction de la charge virale dans ce liquide²⁷, une autre étude a permis, au cours d'une période d'observation médiane de 15 semaines, de faire le rapprochement entre un traitement pénétrant très bien le LCR et une atténuation du déficit cognitif comparativement à un traitement moins efficace à ce chapitre³⁰.

Le remplacement des agents antirétroviraux pénétrant mal le LCR (par ex., le ténofovir) par d'autres plus efficaces à ce chapitre (par ex., l'abacavir) est une stratégie séduisante pour les patients présentant un déficit cognitif. Cela dit, pour orienter le traitement, il faudrait vérifier la résistance aux antirétroviraux des patients chez lesquels les techniques de dosage permettent de déceler la présence dans le LCR, mais pas dans le plasma. Dans de tels cas, il vaudrait peut-être mieux ajouter des antirétroviraux ayant une très bonne pénétration au traitement existant plutôt que de s'en servir pour le remplacer. Si le nombre précis d'antirétroviraux à ajouter reste inconnu, il est quand même possible de s'inspirer de la démarche adoptée chez les patients traités par des TAHA dont le VIH s'échappe dans le sang, qui repose sur l'ajout de deux antirétroviraux. La prise en charge optimale des patients aux prises avec des troubles neuro-cognitifs associés au VIH chez lesquels les techniques de dosage ne permettent plus de déceler la présence du virus dans le plasma ni dans le LCR est inconnue. Il pourrait sembler logique d'adjoindre deux antirétroviraux pénétrant très bien le LCR au traitement existant, mais aucune donnée probante ne vient encore appuyer un tel ajout. Par ailleurs, son aptitude relative pour faire rétrocéder ou pour freiner la détérioration des fonctions cognitives pourrait dépendre du moment choisi pour modifier le traitement, d'une réduction précise de la charge virale dans le LCR ou d'autres facteurs.

Des stratégies non pharmacologiques pourraient aussi être utiles pour ralentir la détérioration des fonctions cognitives, indépendamment du processus physiopathologique en cause. L'activité mentale et physique a fait la preuve de ses bienfaits chez les patients indemnes du VIH, tels que ceux qui sont atteints de la maladie d'Alzheimer⁴⁰, et pourrait se justifier dans le traitement des sujets présentant des troubles neuro-cognitifs associés au VIH. Il ne faudrait pas négliger non plus d'informer les patients au sujet des troubles cognitifs auxquels ils sont exposés et de les inciter à préserver leurs fonctions cognitives.

Conclusion

Les troubles neuro-cognitifs associés au VIH se sont révélés une complication majeure de l'infection par le VIH depuis le début de l'épidémie. Même si la démence est un facteur de risque associé à une survie médiocre chez les patients atteints d'une forme avancée de l'infection par ce virus, chez les patients dont la virémie plasmatique est bien maîtrisée, la déficience cognitive pourrait être une menace voilée, quoique sérieuse, à leur bien-être à long terme. Force nous est de constater que la proportion de sujets porteurs du VIH qui sont exposés à une déficience cognitive parce que leur infection par ce virus remonte à de nombreuses années ou simplement parce qu'ils avancent en âge, ou les deux, ne cesse d'augmenter dans de nombreux pays, y compris le Canada. À la lumière de ce constat, il est à prévoir que la prise en charge de la déficience neuro-cognitive dans le cadre des soins prodigués aux porteurs du VIH deviendra de plus en plus exigeante. Si l'incidence et la prévalence des maladies provoquant un déficit neuro-cognitif, telles que la maladie d'Alzheimer, sont plus élevées chez les personnes âgées, la réplication du VIH dans le LCR semble intensifier ou accélérer ce type de déficit chez les porteurs de ce virus. Résultat : les déficits cognitifs s'observent plus tôt et plus fréquemment chez les porteurs du VIH. Or une plus grande conscientisation à l'égard de ces problèmes pourrait être la première étape vers une meilleure prise en charge de ces patients. ●

Le dépistage et le traitement de la déficience cognitive chez les porteurs du VIH qui avancent en âge

1. L'évaluation des fonctions cognitives doit commencer à un jeune âge. Il est recommandé de procéder en trois temps :
 - 1^{er} temps : dépistage élémentaire qui se fait en trois minutes et qui permet de détecter les changements au fil du temps;
 - 2^e temps : dépistage demandant de 10 à 15 minutes à l'aide d'un outil tel que l'échelle de démence liée au VIH (formation minimale, coût peu élevé) chez les patients présentant des facteurs de risque de détérioration des fonctions cognitives ou chez lesquels on soupçonne ce type de problème;
 - 3^e temps : évaluation en bonne et due forme et orientation vers un spécialiste.
2. Les signaux d'alarme évoquant un déficit cognitif :
 - a. Un âge supérieur à 45 ans;
 - b. Une intolérance au glucose;
 - c. Un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 350 cellules/mm³;
 - d. Un nombre de lymphocytes T CD4 qui a déjà été inférieur à 200 cellules/mm³;
 - e. L'absence d'agents antirétroviraux ayant une bonne pénétration du SNC;
 - f. L'anémie.
3. Chez les patients présentant un déficit cognitif probablement causé par une infection par le VIH :
 - a. Envisager de passer à des agents ayant une meilleure pénétration du LCR;
 - b. Envisager de prodiguer aux patients des conseils qui leur permettront de composer avec leur mémoire déficiente;
 - c. Envisager d'adresser à un neurologue les patients dont les symptômes évoluent rapidement.

Références

1. MCARTHUR, J. C., D. R. Hoover, H. Bacellar, *et al.* « Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study », *Neurology*, vol. 43, n° 11, 1993, p. 2245-2252.
2. BREW, B. J., N. Dunbar, L. Pemberton et J. Kaldor. « Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4 cell count and cerebrospinal fluid concentrations of beta 2-microglobulin and neopterin », *J Infect Dis*, vol. 174, n° 2, 1996, p. 294-298.
3. ANTINORI, A., G. Arendt, J. T. Becker, *et al.* « Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders », *Neurology*, vol. 69, n° 18, 2007, p. 1789-1799.
4. SACKTOR, N., M. P. McDermott, K. Marder, *et al.* « HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy », *J Neurovirol*, vol. 8, n° 2, 2002, p. 136-142.
5. CYSIQUE, L. A., P. Maruff et B. J. Brew. « Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts », *J Neurovirol*, vol. 10, n° 4, 2004, p. 350-357.
6. HEATON, R. K., D. B. Clifford, D. R. Franklin, *et al.* « HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study », *Neurology*, vol. 75, n° 23, 2010, p. 2087-2096.
7. CYSIQUE, L. A., P. Maruff et B. J. Brew. « Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients », *Neurology*, vol. 66, n° 9, 2006, p. 1447-1450.
8. VALCOUR, V., C. Shikuma, B. Shiramizu, *et al.* « Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort », *Neurology*, vol. 63, n° 5, 2004, p. 822-827.
9. BHASKARAN, K., C. Mussini, A. Antinori, *et al.* « Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy », *Ann Neurol*, vol. 63, n° 2, 2008, p. 213-221.
10. FOLEY, J., M. Ettenhofer, M. J. Wright, *et al.* « Neurocognitive functioning in HIV-1 infection: effects of cerebrovascular risk factors and age », *Clin Neuropsychol*, vol. 24, n° 2, 2010, p. 265-285.
11. RAPPAPORT, J. et J. R. Berger. « Genetic testing and HIV dementia: teasing out the molecular mechanisms of disease », *AIDS*, vol. 24, n° 10, 2010, p. 1585-1587.
12. HINKIN, C. H., S. A. Castellon, A. J. Levine, T. R. Barclay et E. J. Singer. « Neurocognition in individuals co-infected with HIV and hepatitis C », *J Addict Dis*, vol. 27, n° 2, 2008, p. 11-17.
13. MCGUIRE, D. « CSF biomarkers in HIV dementia: through a glass darkly », *Neurology*, vol. 73, n° 23, 2009, p. 1942-1944.
14. SÉVIGNY, J. J., S. M. Albert, M. P. McDermott, *et al.* « An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection », *Arch Neurol*, vol. 64, n° 1, 2007, p. 97-102.
15. GRAY, F., H. Adle-Biasette, F. Chrétien, G. Lorin de la Grandmaison, G. Force et C. Keohane. « Neuropathology and neurodegeneration in human immunodeficiency virus infection. Pathogenesis of HIV-induced lesions of the brain, correlations with HIV-associated disorders and modifications according to treatments », *Clin Neuropathol*, vol. 20, n° 4, 2001, p. 146-155.
16. RICARDO-DUKELow, M., I. Kadiu, W. Rozek, *et al.* « HIV-1 infected monocyte-derived macrophages affect the human brain microvascular endothelial cell proteome: new insights into blood-brain barrier dysfunction for HIV-1-associated dementia », *J Neuroimmunol*, vol. 185, n° 1-2, 2007, p. 37-46.
17. STRAIN, M. C., S. Letendre, S. K. Pillai, *et al.* « Genetic composition of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid and blood without treatment and during failing antiretroviral therapy », *J Virol*, vol. 79, n° 3, 2005, p. 1772-1788.
18. HAREZLAK, J., S. Buchthal, M. Taylor, *et al.* « Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment », *AIDS*, 2011.
19. LINDL, K. A., D. R. Marks, D. L. Kolson et K. L. Jordan-Sciutto. « HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities », *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 5, n° 3, 2010, p. 294-309.
20. ELLIS, R., D. Langford et E. Masliah. « HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair », *Nat Rev Neurosci*, vol. 8, n° 1, 2007, p. 33-44.
21. GREEN, D. A., E. Masliah, H. V. Vinters, P. Beizai, D. J. Moore et C. L. Achim. « Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients », *AIDS*, vol. 19, n° 4, 2005, p. 407-411.
22. HERNDON, R. M. *Handbook of Neurologic Rating Scales*, Demos Medical Publishing, New York, 2006.
23. HEATON, R. K., D. R. Franklin, R. J. Ellis, *et al.* « HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors », *J Neurovirol*, vol. 17, n° 1, 2011, p. 3-16.
24. WOODS, S. P., J. E. Iudicello, L. M. Moran, C. L. Carey, M. S. Dawson et I. Grant. « HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning », *Neuropsychology*, vol. 22, n° 1, 2008, p. 110-117.
25. REGER, M., R. Welsh, J. Razani, D. J. Martin et K. B. Boone. « A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection », *J Int Neuropsychol Soc*, vol. 8, n° 3, 2002, p. 410-424.
26. BREW, B. J., S. M. Crowe, A. Landay, L. A. Cysique et G. Guillemin. « Neurodegeneration and ageing in the HAART era », *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 4, n° 2, 2009, p. 163-174.
27. LETENDRE, S., J. Marquie-Beck, E. Capparelli, *et al.* « Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system », *Arch Neurol*, vol. 65, n° 1, 2008, p. 65-70.
28. LETENDRE, S., R. Ellis, R. Deutsch, *et al.* « Correlates of time-to-loss-of-viral-response in CSF and plasma in the CHARTER cohort », in Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2010, San Francisco, 2010. résumé 430.
29. BREW, B. J., M. Halman, J. Catalan, *et al.* « Factors in AIDS dementia complex trial design: results and lessons from the abacavir trial », *PLoS Clin Trials*, vol. 2, n° 3, 2007, p. e13.
30. LETENDRE, S. L., J. A. McCutchan, M. E. Childers, *et al.* « Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders », *Ann Neurol*, vol. 65, n° 3, 2004, p. 416-423.
31. ONEN, N. F. et E. T. Overton. « A Review of Premature Frailty in HIV-infected Persons; Another Manifestation of HIV-Related Accelerated Aging », *Curr Aging Sci*, vol. 4, n° 1, 2011, p. 33-41.
32. ORLANDO, G., P. Meraviglia, L. Cordier, *et al.* « Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients », *HIV Med*, vol. 7, n° 8, 2006, p. 549-557.
33. GROUPE DE TRAVAIL DE L'AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY SUR LE SIDA. « Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection », *Neurology*, vol. 41, n° 6, 1991, p. 778-785.
34. VON GIESEN, H. J., B. A. Haslinger, S. Rohe, H. Koller et G. Arendt. « HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS », *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, vol. 17, n° 2, 2005, p. 185-191.
35. MARRA, C. M., Y. Zhao, D. B. Clifford, *et al.* « Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance », *AIDS*, vol. 23, n° 11, 2009, p. 1359-1366.
36. SMURZYNSKI, M., K. Wu, S. Letendre, *et al.* « Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort », *AIDS*, vol. 27, n° 3, 2011, p. 357-365.
37. ZHAO, Y., B. A. Navia, C. M. Marra, *et al.* « Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301 », *HIV Clin Trials*, vol. 11, n° 1, 2010, p. 59-67.
38. BREW, B. J. « Benefit or toxicity from neurologically targeted antiretroviral therapy? », *Clin Infect Dis*, vol. 50, n° 6, 2010, p. 930-932.
39. EDEN, A., D. Fuchs, L. Hagberg, *et al.* « HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment », *J Infect Dis*, vol. 202, n° 12, 2010, p. 1819-1825.
40. WILSON, R. S., L. L. Barnes, N. T. Aggarwal, *et al.* « Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 75, n° 11, 2010, p. 990-996.

Directeur scientifique invité

Greg Bondy, M. Sc., M. D., FRCPC

Professeur agrégé de clinique
Départements de médecine et de pathologie
Université de Colombie-Britannique
Vancouver, Colombie-Britannique

le porteur du VIH vieillissant : l'ostéoporose

La perte accélérée de substance osseuse chez les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) laisse craindre une crise majeure de santé publique au Canada et dans les autres pays où cette population est vieillissante. Il semble en effet y avoir une interaction importante entre les facteurs de risque classiques d'ostéoporose et la raréfaction osseuse expressément liée au VIH et aux traitements qui sont dirigés contre ce virus. La perte de substance osseuse, un processus évolutif, est décelée peu de temps après l'infection, parallèlement au vieillissement accéléré des autres organes. Elle peut subsister en dépit de l'élimination du VIH, voire être exacerbée par certains agents antirétroviraux. Les stratégies visant à atténuer les répercussions de la déperdition osseuse reposent sur le dépistage de cette raréfaction dès ses débuts et sur les mesures énergiques mises en place pour prévenir ou corriger les processus sous-jacents. L'incidence de plus en plus élevée de fractures chez les porteurs du VIH qui prennent de l'âge a attiré l'attention de la communauté médicale sur cette complication. Compte tenu du basculement démographique, il est à prévoir que la déperdition osseuse tendra à se répandre chez les porteurs du VIH, vu qu'une proportion grandissante de ces patients arrive à un âge particulièrement vulnérable.

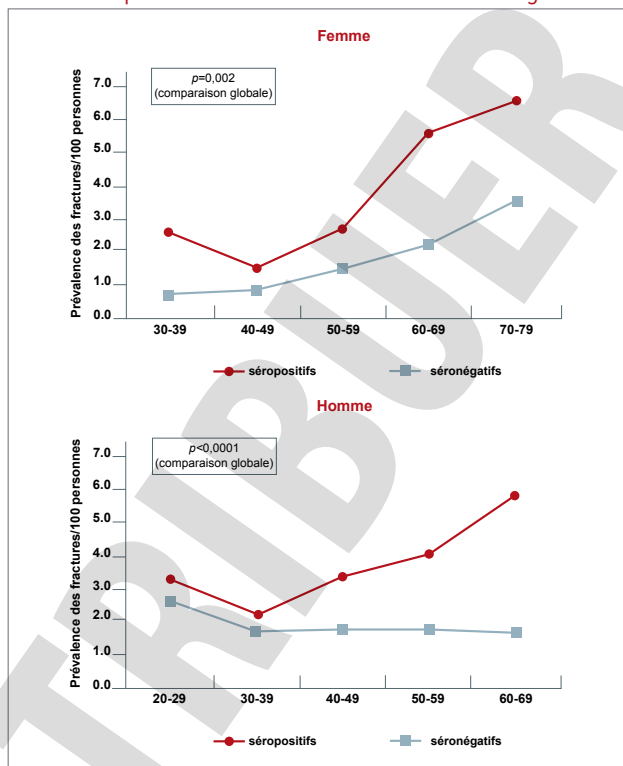
L'ostéoporose dans les cas d'infection par le VIH : son comportement épidémiologique

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique indépendamment de l'infection par le VIH. Même si la prévalence de cette affection est plus élevée chez les femmes ménopausées, autour de la soixantaine, la déperdition osseuse se fait à peu près à la même vitesse chez les hommes et chez les femmes¹. Au Canada, où on assiste au vieillissement de la population², on estime qu'une femme sur quatre et un homme sur huit présentent une ostéopénie qui les expose plus que les autres aux fractures osseuses^{3, 4}. Les données recueillies aux États-Unis portent à croire que 50 % des adultes sont atteints d'ostéoporose avant d'avoir atteint l'âge de 80 ans⁵. Or l'ostéoporose semble apparaître à un âge beaucoup moins avancé chez les porteurs du VIH et sa prévalence augmente beaucoup plus rapidement⁶. Si on a d'abord émis l'hypothèse que l'ostéoporose était essentiellement une complication des traitements antirétroviraux⁷, on reconnaît aujourd'hui que l'infection par le VIH est en elle-même un facteur de risque indépendant d'ostéopathie⁸. Bien que certains traitements antirétroviraux semblent effectivement accélérer le processus, il convient de souligner que l'ostéopénie s'amorce peu de temps après l'infection, qu'il y ait traitement ou non^{6, 9}. Dans les deux années qui suivent l'infection par le VIH, la déperdition osseuse peut atteindre 6 %¹⁰, soit un pourcentage voisin de celui qui est observé chez les femmes dans les deux années premières années de leur ménopause¹¹.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéopénie chez les adultes de plus de 50 ans comme une densité osseuse inférieure à la moyenne observée chez les adultes âgés de 25 à 35 ans, cette différence équivalant à plus de 1,0 écart-type, mais à moins de 2,5 écarts-types¹². C'est ce qu'on appelle le score T. Par définition, il y a ostéoporose quand la densité osseuse se situe à 2,5 écarts-types sous la moyenne. L'ostéopénie et l'ostéoporose peuvent également être établies d'après le score Z, qui rend compte des écarts-types par rapport à la moyenne des valeurs normales chez un groupe du même âge, de même sexe et de même origine ethnique. D'usage plus courant chez les jeunes, y compris les porteurs du VIH, le score Z est considéré comme anormal s'il correspond à 2,0 écarts-types de moins que la valeur de référence¹³. Chaque écart-type inférieur à la moyenne se traduit par une hausse brutale de l'incidence de fractures¹⁴.

Chez les personnes séropositives à l'égard du VIH, le risque fracturaire varie en fonction de nombreux facteurs de risque, mais des études populationnelles portent à croire que la hausse globale de ce paramètre est très marquée. Au cours d'une de ces études, les chercheurs ont comparé la prévalence de fractures chez 8525 porteurs du VIH et chez 2 208 792 personnes indemnes de cette infection. Selon leurs calculs, la prévalence de fractures par tranche de 100 personnes se chiffrait à 2,87 chez les sujets séropositifs et à 1,77 chez les témoins¹⁵, soit une augmentation de 62,1 % et une différence extrêmement significative sur le plan statistique ($p < 0,0001$). La hausse du risque n'était pas la même pour les divers types de fracture (par exemple, la prévalence de fractures vertébrales était près de deux fois plus élevée chez les porteuses du VIH, mais la différence observée pour la prévalence des fractures du col du fémur n'était pas significative sur le plan statistique); en revanche, l'augmentation globale de la prévalence de fractures était encore plus prononcée chez les hommes séropositifs (68,3 %; $p < 0,0001$) que chez les femmes (44,7 %; $p = 0,002$) (voir la Figure 1).

FIGURE 1 | Comparaison de la prévalence de fracture chez les sujets séropositifs et les sujets séronégatifs pour le VIH en fonction du sexe et de l'âge

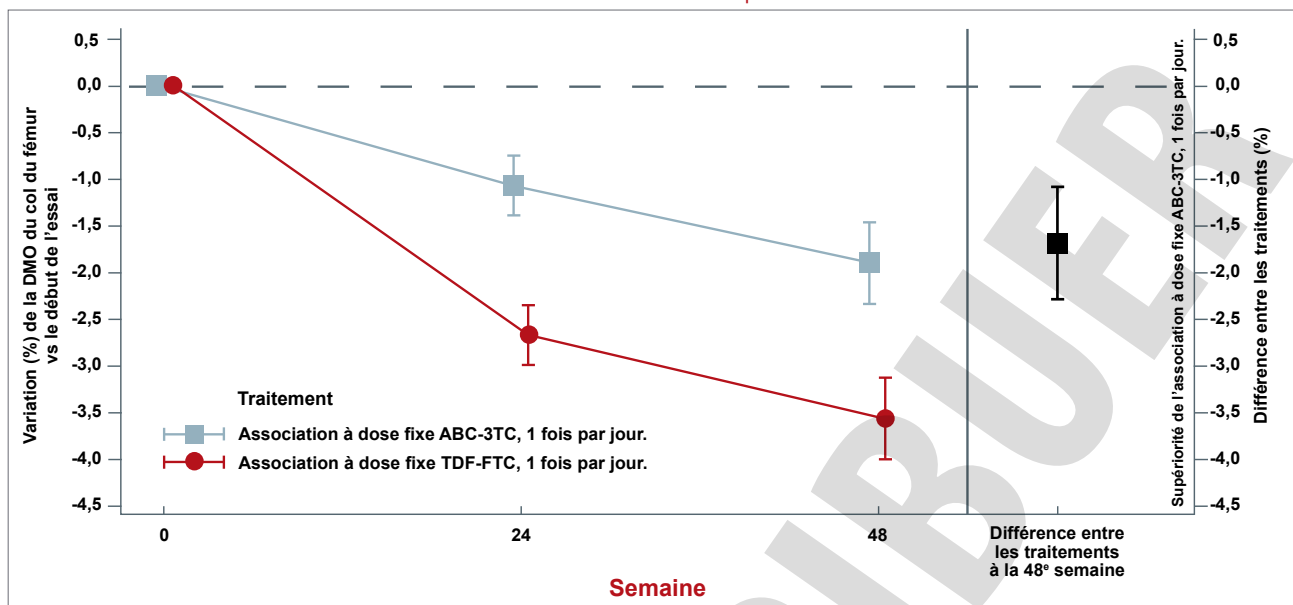


Adapté de TRIANT, V. A., et al. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, n° 9, 2008, p. 3499-3504.

Il a été démontré que certains agents antirétroviraux exacerbent la déperdition osseuse associée au VIH. Lors d'une étude secondaire réalisée en marge de l'étude ANRS 121, au cours de laquelle des sujets infectés par le VIH ont été répartis au hasard de manière à recevoir soit une association formée d'un inhibiteur de protéase et de ritonavir (IP+r), soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit les deux, la réduction moyenne de la densité osseuse du rachis lombaire était significativement plus prononcée dans le groupe recevant l'association IP+r (-5,8 %; $p = 0,007$) et dans celui traité à la fois par l'association IP+r et l'INNTI (-4,4 %; $p = 0,001$) que dans le groupe recevant l'INNTI seulement (-1,5 %)¹⁶.

C'est avec le ténofovir que le lien le plus fort entre un agent antirétroviral et le risque d'accélération de la déperdition osseuse a été observé. En effet, au cours d'un essai multicentrique de 96 semaines ayant réuni 385 sujets et ayant servi à comparer le ténofovir allié au emtricitabine (FTC) à une association formée d'abacavir (ABC) et de lamivudine (3TC), la variation moyenne observée par rapport au début de l'essai se chiffrait à 1,9 % chez les sujets du groupe traité par l'association ABC-3TC et à -3,6 % chez ceux qui avaient reçu l'association ténofovir-FTC (voir la Figure 2)¹⁷. Cette hausse de 89,4 % était extrêmement significative sur le plan statistique ($p < 0,001$). De plus, la comparaison des types de fracture caractérisés par une perte de densité osseuse supérieure à 6 % a permis de constater que la déperdition osseuse était souvent trois ou quatre fois plus élevée chez les sujets traités à l'aide de l'association à base de ténofovir que chez ceux qui avaient reçu celle à base d'ABC. C'était le cas des fractures du col du fémur (13 % vs 3 %) et du rachis (15 % vs 5 %). D'autres études comparatives avaient aussi fait le rapprochement entre une exposition au ténofovir et une hausse du risque de déperdition osseuse^{18, 19}.

FIGURE 2 | Les traitements antirétroviraux et l'accélération de la déperdition osseuse



ABC, abacavir; 3TC, lamivudine; TDF, ténofovir; FTC, emtricitabine. Adapté de STELLBRINK, H. J., et al. *Clin Infect Dis*, vol. 51, n° 8, 2010, p. 963-972.

Le vieillissement des porteurs du VIH laisse entrevoir une hausse de l'incidence de fractures, mais les conséquences de la déperdition osseuse s'installent graduellement, ce qui porte à croire que la mise en place rapide de mesures préventives pourrait corriger le risque clinique. La hausse de l'incidence de fractures chez les personnes infectées de longue date par le VIH illustre à quel point la déperdition osseuse est un enjeu majeur, mais les complications de l'ostéoporose pourraient quant à elles écourter la survie des porteurs du VIH qui avancent en âge.

La pathogénèse

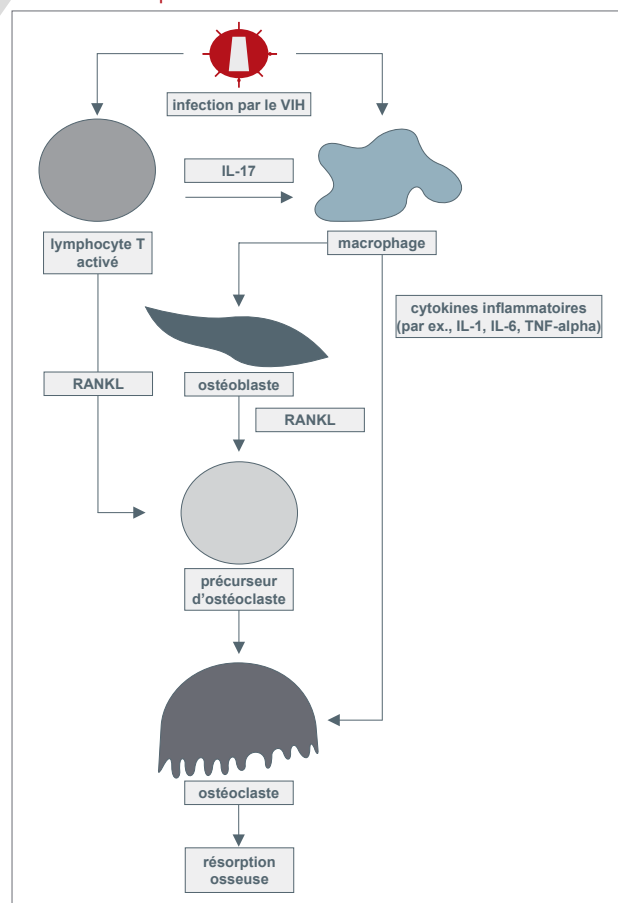
Le métabolisme osseux est un processus dynamique se traduisant par le remodelage osseux. Pour que la densité osseuse reste stable, il doit y avoir équilibre entre la résorption osseuse attribuable aux ostéoclastes et l'ostéoformation assurée par les ostéoblastes²⁰. La masse osseuse maximale est atteinte à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte²¹. Or si elle est faible, elle peut constituer un facteur de risque d'ostéopénie plus tard dans la vie. Cela dit; le rythme auquel se produit la déperdition osseuse à l'âge adulte est influencé par un large éventail de facteurs, tels que l'alimentation, l'exercice et les concentrations hormonales, de même que par des facteurs qui agissent sur les voies de signalisation du métabolisme osseux²².

D'entrée de jeu, les patients infectés par le VIH sont exposés aux mêmes facteurs de risque d'ostéoporose que les personnes indemnes de cette infection, y compris une mauvaise alimentation et une prédisposition d'origine génétique. Or le VIH et les traitements qui y sont opposés exercent des effets tout particuliers sur le métabolisme osseux. Fait le plus important à souligner peut-être, il a été démontré que les protéines du VIH favorisent l'apoptose des ostéoblastes, d'où l'inhibition de l'ostéoformation²³, tandis que les protéines du VIH et les cytokines inflammatoires associées à l'infection par ce virus, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), ont été reliées à une intensification de l'activité des ostéoclastes et, partant, de la résorption osseuse (voir la Figure 3)²³. Ces activités concordent avec les observations selon lesquelles l'infection par le VIH est rapidement suivie d'une déperdition

osseuse marquée, peu importe le type de traitement choisi ou qu'il y ait effectivement un traitement ou non¹⁰.

Les traitements antirétroviraux ont exercé des effets défavorables sur le métabolisme osseux en contexte expérimental. Par exemple, les chercheurs ont mis en évidence un lien entre l'éfavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), et

FIGURE 3 | L'infection par le VIH et son lien avec la déperdition osseuse



Adapté de MANSKY, K. C. *Clin Interv Aging*, vol. 5, 2010, p. 285-292.

une altération des enzymes hépatiques jouant un rôle important dans la biotransformation de la vitamine D. Ils ont également noté que des IP, comme le nelfinavir et le ritonavir, amplifient l'expression génique de certaines cytokines pro-inflammatoires (par ex., l'interleukine-8 [IL- 8]) qui nuisent aux ostéoblastes. Toutefois, le lien entre ces agents et une exacerbation de la déperdition osseuse supérieure à celle produite par le VIH lui-même n'a pu être établi avec certitude, les études divergeant à ce chapitre²⁴⁻²⁵.

Le rapport entre le ténofovir et la déperdition osseuse, qui a été établi dans le cadre d'un essai prospectif, comparatif et réalisé avec répartition aléatoire des sujets¹⁷, a été objectivé de manière beaucoup plus constante. Plusieurs mécanismes pourraient intervenir, dont des altérations de l'expression des gènes qui régissent l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes²⁶. Il se peut aussi que le ténofovir, un phosphonate susceptible d'être fixé par les ostéoclastes, déclenche un stress qui altère l'échange des signaux jouant un rôle important dans l'activité des ostéoblastes²⁷. Le ténofovir est également associé à une altération de la fonction rénale²⁸, qui en soi est un facteur de risque d'ostéoporose²⁹. Des études plus poussées sur l'interaction entre ce médicament et les facteurs de risque classiques d'ostéoporose s'imposent donc.

Par ailleurs, l'ostéoporose peut être vue comme une conséquence du vieillissement accéléré des porteurs du VIH, un phénomène assimilé à l'immunosénescence³⁰. Selon le principe de l'immunosénescence, l'affaiblissement graduel des fonctions immunomodulatrices lié à l'âge pave la voie à un large éventail de maladies qui sont plus répandues chez les adultes vieillissants, telles que le cancer, l'athérosclérose et l'ostéoporose³¹. Or ce processus lié à l'âge semble s'enclencher plus tôt et progresser plus rapidement chez les porteurs du VIH en raison du stress que cette infection fait subir au système immunitaire³².

Le diagnostic et la surveillance de l'ostéoporose

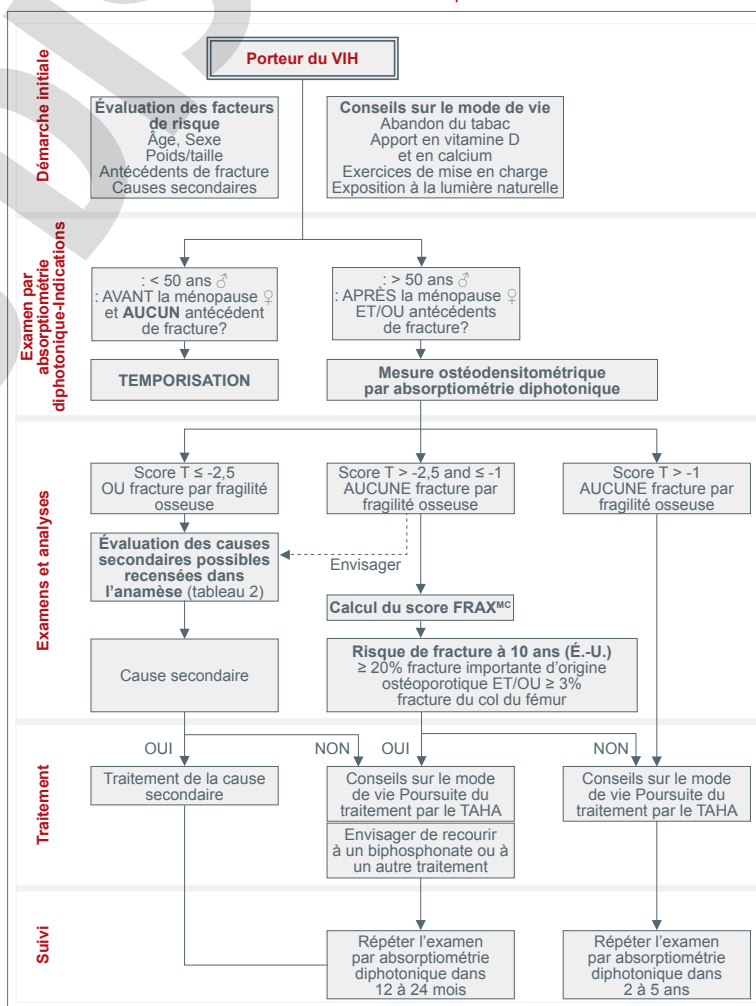
Comme le risque d'ostéoporose est largement répandu chez les personnes qui prennent de l'âge, il est recommandé de surveiller la densité osseuse à partir de 65 ans³³ chez tous les Canadiens et avant 50 ans chez les femmes ménopausées et les hommes qui présentent des facteurs de risque. Parmi ces derniers, on trouve : les fractures par fragilité osseuse survenant après l'âge de 40 ans, des antécédents familiaux d'ostéoporose, l'usage du tabac, une grande consommation d'alcool, un poids corporel faible ou des troubles ayant un lien avec l'ostéoporose, tels que la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1 ou une inflammation chronique. Le dépistage de l'ostéoporose est conseillé chez les jeunes adultes qui ont subi une fracture par fragilité osseuse, qui ont suivi un traitement prolongé par des corticostéroïdes ou qui sont atteints d'affections liées à l'ostéoporose, comme l'hyperparathyroïdie. Ce dépistage se fait habituellement en évaluant la densité osseuse par absorptiométrie diphotonique (DEXA).

Dans ses lignes directrices, Ostéoporose Canada ne pointe pas du doigt le VIH comme un facteur de risque d'ostéoporose contrairement à d'autres organismes, tels que l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) qui préconise la réalisation d'examen par absorptiométrie diphotonique à partir de l'âge de 50 ans chez tous les porteurs du VIH présentant des facteurs de risque³⁴. Cela dit, les auteurs d'une analyse concertée multinationale publiée récemment recommandent que tous les porteurs du VIH, indépendamment de leurs facteurs de risque d'ostéoporose, se prêtent à un dépistage de cette affection à partir de 50 ans⁸. Ces auteurs, essentiellement des cliniciens et des chercheurs pratiquant dans le domaine du VIH, conseillent de répéter cet examen tous les deux à cinq ans. Bien que le dépistage ne soit pas systématiquement recommandé avant l'âge de 50 ans, tout antécédent de fracture par fragilité osseuse justifie la réalisation d'un examen par absorptiométrie diphotonique, que le patient soit porteur du VIH ou non.

La prise en charge de l'ostéoporose

Il est essentiel de recenser au moyen d'une évaluation approfondie les facteurs de risque des patients dont le score T ou le score Z témoigne d'une déperdition osseuse marquée sur le plan clinique afin de mettre au point le plan de prise en charge qui convient (voir la Figure 4). L'alcoolisme, l'exposition aux corticostéroïdes et l'hypogonadisme sont des facteurs de risque

FIGURE 4 | Plan de prise en charge des porteurs du VIH : évaluation des facteurs de risque



Adapté de MCCOMSEY, G. A., et al. *Clin Infect Dis*, vol. 51, n° 8, 2010, p. 937-946.

d'ostéoporose répandus dans la population générale³⁵, mais les patients infectés par le VIH ont des facteurs de risque qui leur sont propres, dont un poids corporel peu élevé, l'insulinorésistance et l'hyperlactatémie^{36,37}. Tout examen approfondi visant à déceler les causes secondaires d'ostéoporose doit comprendre les analyses hématochimiques habituelles, des épreuves fonctionnelles rénales, de même qu'un dosage de l'hydroxyvitamine D sérique et des hormones appropriées selon le sexe du patient.

S'il faut s'attaquer directement aux causes secondaires de l'ostéoporose, il convient aussi d'avoir recours à des traitements nutritionnels et pharmacologiques, de courte durée ou chroniques, pour améliorer le remodelage osseux. Il est logique d'utiliser chez les porteurs du VIH les mêmes médicaments employés chez les patients séronégatifs à l'égard de ce virus, bien que les données témoignant des bienfaits de ces traitements sur fond d'infection par le VIH sont généralement restreintes. Il est également possible de prescrire des bisphosphonates en plus de veiller à assurer une consommation de calcium et de vitamine D, une exposition à la lumière naturelle et une activité physique suffisantes. Ces médicaments ont effectivement réduit le risque fracturaire chez les personnes indemnes du VIH³⁸. Lors d'une étude contrôlée par placebo ayant porté sur le zolédronate, un bisphosphonate, les cliniciens ont constaté une densification osseuse chez les porteurs du VIH, quoique la période de suivi n'ait pas été assez longue pour confirmer un effet quelconque sur le risque fracturaire³⁹.

Il serait bon d'opter pour un traitement antirétroviral exerçant un effet minime sur le remodelage osseux. L'élimination du VIH de manière soutenue est certes LA grande priorité pour qui veut prévenir les complications potentiellement fatales du VIH. Néanmoins, les données confirment de plus en plus que le ténofovir accroît le risque de déperdition osseuse. Même si les observations actuelles ne permettent pas de conclure de façon aussi nette que le ténofovir amplifie également le risque fracturaire, il serait bon de surveiller de plus près les porteurs du VIH présentant des facteurs de risque d'ostéoporose

qui suivent des traitements à base de ce médicament ou d'étudier les solutions de rechange chez ceux qui en sont déjà atteints. La prévention de l'ostéoporose chez les sujets séropositifs pour le VIH n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Toutefois, les porteurs de ce virus étant extrêmement exposés à cette complication, l'application de stratégies prophylactiques, telles qu'une activité physique appropriée et un apport suffisant en nutriments favorisant le remodelage osseux, même chez les jeunes adultes, paraît tout à fait logique. Ces modifications des habitudes de vie doivent être entreprises dès que l'on constate une ostéopénie, même si rien encore ne justifie l'utilisation de traitements pharmacologiques. Chez les patients aux prises avec une ostéoporose, il faut songer à procéder à des examens par absorptiométrie diphotonique un à deux ans après avoir amorcé le traitement de sorte que les traitements pharmacologiques – qui ne sont pas dépourvus d'effets indésirables ni bon marché⁴⁰ – puissent être interrompus si la densité osseuse devait se révéler de nouveau satisfaisante.

Conclusion

L'ostéoporose est une menace réelle pour la santé des porteurs du VIH qui avancent en âge. Chez ces patients, la déperdition osseuse et les complications cliniques de cette affection peuvent être observées une dizaine d'années plus tôt au moins que dans la population générale. L'infection par le VIH semble exercer des effets négatifs directs sur le remodelage osseux. Cela dit, la hausse de l'incidence d'ostéoporose dans cette population est multifactorielle et cette affection pourrait être un des éléments d'un syndrome de fragilisation alimenté par une immunosénescence accélérée. Chez les porteurs du VIH, il semble possible de faire reculer l'ostéoporose en corrigeant les facteurs de risque, en ayant recours à des traitements pharmacologiques favorisant la densification osseuse et en réduisant l'exposition aux agents antirétroviraux qui accélèrent la déperdition osseuse. Il sera sans doute impératif d'apporter plus d'attention à ce problème si nous voulons prolonger la survie des personnes infectées par le VIH dont l'état est autrement bien maîtrisé avec des agents antirétroviraux. ●

Le dépistage et le traitement de l'ostéoporose chez les porteurs du VIH qui prennent de l'âge

1. Les stratégies favorisant la santé osseuse doivent être mises en œuvre à un jeune âge :
 - a. Envisager un apport alimentaire suffisant en calcium et en vitamine D.
2. Le dépistage de l'ostéoporose doit commencer à 50 ans au plus tard :
 - a. Les examens par absorptiométrie diphotonique (DEXA) et la détermination du score T ou du score Z sont les méthodes privilégiées.
3. Chez les patients atteints d'ostéoporose :
 - a. Prendre en considération les facteurs de risque et les causes secondaires.
 - b. Vérifier si l'apport alimentaire en calcium et en vitamine D est suffisant.
 - c. Avoir recours à des bisphosphonates pour des traitements de courte ou de longue durée afin de ramener la densité osseuse aux valeurs cibles.

Références

- O'FLAHERTY, E. J. « Modeling normal aging bone loss, with consideration of bone loss in osteoporosis », *Toxicol Sci*, vol. 55, n° 1, 2000, p. 171-188.
- SANTÉ CANADA. *Vieillir au Canada*, 2009 [consulté le 16 février 2011, à l'adresse suivante : <http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/Collection/H39-608-2002F.pdf>].
- HANLEY, D. A. et R. G. Josse. « Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 1. Introduction », *CMAJ*, vol. 155, n° 7, 1996, p. 921-923.
- JACKSON, S. A., A. Tenenhouse et L. Robertson. « Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos), *Osteoporos Int*, vol. 11, n° 8, 2000, p. 680-687.
- LOOKER, A. C., E. S. Orwoll et C. C. Johnston, fils, *et al.* « Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III », *J Bone Miner Res*, vol. 12, n° 11, 1997, p. 1761-1768.
- BRUERA, D., N. Luna, D. O. David, L. M. Bergoglio et J. Zamudio. « Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 17, n° 13, 2003, p. 1917-1923.
- KNOBEL, H., A. Guelar, G. Vallecillo, X. Nogues et A. Diez. « Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? », *AIDS*, vol. 15, n° 6, 2001, p. 807-808.
- MCCOMSEY, G. A., P. Tebas, E. Shane, *et al.* « Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers », *Clin Infect Dis*, vol. 51, n° 8, 2010, p. 937-946.
- BROWN, T. T. et R. B. Qaqish. « Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review », *AIDS*, vol. 20, n° 17, 2006, p. 2165-2174.
- BROWN, T. T., G. A. McComsey, M. S. King, R. B. Qaqish, B. M. Bernstein et B. A. da Silva. « Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 51, n° 5, 2009, p. 554-561.
- FINKELSTEIN, J. S., S. E. Brockwell, V. Mehta, *et al.* « Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, n° 3, 2008, p. 861-868.
- OMS. « Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis », *World Health Organ Tech Rep Ser*, vol. 843, 1994, p. 1-129.
- NOF. *Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation, 2010.
- MARSHALL, D., O. Johnell et H. Wedel. « Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures », *BMJ*, vol. 312, n° 7041, 1996, p. 1254-1259.
- TRIAnt, V. A., T. T. Brown, H. Lee et S. K. Grinspoon. « Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, n° 9, 2008, p. 3499-3504.
- DUVIVIER, C., S. Kolla, L. Assoumou, *et al.* « Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients », *AIDS*, vol. 23, n° 7, 2009, p. 817-824.
- STELLBRINK, H. J., C. Orkin, J. R. Arribas, *et al.* « Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study », *Clin Infect Dis*, vol. 51, n° 8, 2010, p. 963-972.
- GALLANT, J. E., S. Staszewski, A. L. Pozniak, *et al.* « Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial », *JAMA*, vol. 292, n° 2, 2004, p. 191-201.
- GRUND, B., G. Peng, C. L. Gibert, *et al.* « Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density », *AIDS*, vol. 23, n° 12, 2009, p. 1519-1529.
- MARTIN, T. J. et N. A. Sims. « Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption », *Trends Mol Med*, vol. 11, n° 2, 2005, p. 76-81.
- MORA, S. et V. Gilsanz. « Establishment of peak bone mass », *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 32, n° 1, 2003, p. 39-63.
- RAHMANI, P. et S. Morin. « Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men », *CMAJ*, vol. 181, n° 11, 2009, p. 815-820.
- GIBELLINI, D., E. De Crignis, C. Ponti, *et al.* « HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF α activation », *J Med Virol*, vol. 80, n° 9, 2008, p. 1507-1514.
- FABBRICIANI, G. et G. V. De Socio. « Efavirenz and bone health », *AIDS*, vol. 23, n° 9, 2009, p. 1181.
- AMIEL, C., A. Ostertag, L. Slama, *et al.* « BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment », *J Bone Miner Res*, vol. 19, n° 3, 2004, p. 402-409.
- GRIGSBY, I. F., L. Pham, L. M. Mansky, R. Gopalakrishnan, A. E. Carlson et K. C. Mansky. « Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: implications for bone mineral density loss », *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 394, n° 1, 2010, p. 48-53.
- GRIGSBY, I. F., L. Pham, L. M. Mansky, R. Gopalakrishnan et K. C. Mansky. « Tenofovir-associated bone density loss », *Ther Clin Risk Manag*, vol. 6, 2010, p. 41-47.
- ZIMMERMANN, A. E., T. Pizzoferrato, J. Bedford, A. Morris, R. Hoffman et G. Braden. « Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions », *Clin Infect Dis*, vol. 42, n° 2, 2006, p. 283-290.
- JASSAL, S. K., D. von Muhlen et E. Barrett-Connor. « Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study », *J Bone Miner Res*, vol. 22, n° 2, 2007, p. 203-210.
- DEEKS, S. G. « HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging », *Annu Rev Med*, vol. 62, 2011, p. 141-155.
- PAWELEC, G. *Immunosenescence*. Springer, Philadelphie, 2007.
- MOLINA-PINELO, S., A. Vallejo, L. Diaz, *et al.* « Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation », *J Antimicrob Chemother*, vol. 64, n° 3, 2009, p. 579-588.
- PAPAIOANNOU, A., S. Morin, A. M. Cheung, *et al.* « 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary », *CMAJ*, vol. 182, n° 17, 2010, p. 1864-1873.
- ABERG, J. A., J. E. Kaplan, H. Libman, *et al.* « Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America », *Clin Infect Dis*, vol. 49, n° 5, 2009, p. 651-681.
- COHEN, A. et E. Shane. *Primer on the metabolic bone diseases and other disorders of bone and mineral metabolism: premenopausal osteoporosis*, J. W. Wiley, 2008.
- CHEW, N. S., P. P. Doran et W. G. Powderly. « Osteopenia and osteoporosis in HIV: pathogenesis and treatment », *Curr Opin HIV AIDS*, vol. 2, n° 4, 2007, p. 318-323.
- POLLOCK, E., A. E. Klotsas, J. Compston et E. Gkrania-Klotsas. « Bone health in HIV infection », *Br Med Bull*, vol. 92, 2009, p. 123-133.
- BILEZIKIAN, J. P. « Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis », *Am J Med*, vol. 122 (suppl. 2), 2009, p. S14-S21.
- HUANG, J., L. Meixner, S. Fernandez et J. A. McCutchan. « A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis », *AIDS*, vol. 23, n° 1, 2009, p. 51-57.
- ODVINA, C. V., J. E. Zerwekh, D. S. Rao, N. Maalouf, F. A. Gottschalk et C. Y. Pak. « Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, n° 3, 2005, p. 1294-1301.