

Dossier de presse

8^{ème} Séminaire de recherche clinique sur le VIH de l'ANRS

Vieillesse accélérée chez les patients infectés par le VIH : un phénomène qui se précise

Le 8^{ème} Séminaire de recherche clinique sur le VIH de l'ANRS se déroule les 4 et 5 mai 2009 à Paris. Ce Séminaire est traditionnellement l'occasion pour l'ensemble de la communauté impliquée dans la lutte contre l'infection par le VIH et la prise en charge des personnes atteintes de faire le point sur les grands enjeux actuels de la recherche scientifique et médicale. Cette année, l'un des temps forts concerne la question du vieillissement accéléré observé chez les personnes infectées par le VIH. Les travaux présentés confirment l'existence de ce phénomène, explorent les mécanismes de sa survenue et tentent de définir les principales orientations pour sa prévention et sa prise en charge.

L'infection par le VIH est devenue dans les pays industrialisés une maladie chronique. La prise en charge, et plus spécifiquement les traitements antirétroviraux efficaces pour contrôler la réplication virale, permettent aujourd'hui d'assurer aux personnes séropositives vivant en France une espérance de vie proche de celle de la population générale. Néanmoins, on observe actuellement chez les patients traités une fréquence croissante de comorbidités traditionnellement associées au vieillissement¹, mais qui surviennent sensiblement plus tôt que dans la population générale. Ces comorbidités touchent, en particulier :

- le système nerveux central ;
- le système cardio-vasculaire ;
- le métabolisme, avec la survenue de dyslipidémies et de diabète ;
- l'os et les muscles.

De plus, la fréquence des cancers ne définissant pas le sida est également augmentée par rapport à la population générale.

Face à ces constats, l'ANRS a mis en place en 2008 un groupe de travail sur la thématique du vieillissement. Sous la responsabilité du Pr Jacqueline Capeau (Inserm UMR 938, Université Pierre et Marie Curie, Paris), ce groupe est chargé de déterminer l'ampleur de ce phénomène chez les patients infectés par le VIH, de définir un programme de recherches susceptibles d'améliorer les connaissances et d'identifier des modalités adaptées de prévention et de prise en charge. Un premier bilan des travaux de ce groupe est présenté pendant le Séminaire.

¹ Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme au cours du temps.

Les troubles cognitifs et locomoteurs

Les fonctions cognitives se définissent comme un ensemble d'habiletés mentales telles que la perception, l'attention, le langage, la mémorisation, et les fonctions exécutives de haut niveau comme la prise de décision et la résolution de problèmes. Le vieillissement n'affecte pas toutes ces fonctions de la même façon et ses effets sont variables d'un individu à un autre.

En 2007, l'ANRS a lancé l'étude CogLoc qui vise à estimer la fréquence des troubles cognitifs et moteurs (de modérés à sévères) chez les personnes infectées par le VIH. Elle cherche également à identifier les principaux déterminants de ces troubles, en particulier ceux qui pourraient être modifiables s'ils étaient pris en charge. Cette étude est réalisée au sein de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. L'inclusion des 500 patients prévus devrait être terminée en août 2009. Les patients font l'objet d'un bilan neuropsychologique réalisé au moyen d'échelles neuropsychiatriques et d'une batterie de tests cognitifs évaluant la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, le langage et la vitesse psychomotrice.

L'examen des fonctions locomotrices explore différents domaines dont l'équilibre, la marche, l'endurance et la force musculaire.

Les résultats préliminaires de cette étude, qui sont présentés au Séminaire par le Pr Geneviève Chêne (Inserm U897, ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux) et le Pr Patrick Dehail (CHU de Bordeaux, EA4136, Université Victor Segalen), portent sur les 230 premiers patients inclus. 78% d'entre eux sont des hommes, l'âge médian est de 46 ans, et 88% sont sous traitement antirétroviral. Leur nombre médian de lymphocytes CD4 est de 505/mm³ et 46% ont présenté un nadir de CD4 (c'est-à-dire la valeur la plus basse mesurée) inférieur à 200/mm³.

Les résultats des évaluations montrent :

- Une prévalence élevée des troubles cognitifs modérés : 24% des patients présentent des anomalies modérées à sévères sur au moins deux tests ;
- Une prévalence encore plus élevée des troubles locomoteurs et posturaux : plus de deux tests sont anormaux chez 34% des patients (n = 118).

En population générale âgée de plus de 65 ans, la fréquence des troubles cognitifs est de l'ordre de 3% à 5%. Les données recueillies sur les troubles locomoteurs ne sont en revanche pas comparables à celles recueillies dans la population générale âgée.

Une analyse plus fine de ces données montre que la survenue des troubles cognitifs modérés est plus fréquente lorsque les patients :

- sont plus âgés ;
- sont professionnellement inactifs ou retraités ;
- ont un faible niveau d'étude ;
- sont au stade sida de l'infection par le VIH ;
- sont coinfecteds par le virus de l'hépatite B.

De plus, un nadir de CD4 bas est associé à une performance moins bonne aux tests de mémoire épisodique, des fonctions exécutives et de vitesse psychomotrice.

Ces résultats préliminaires sont concordants avec ceux d'autres études. Ils montrent à la fois l'importance des déterminants traditionnels des troubles cognitifs dans la population générale (âge, niveau d'étude), mais aussi celle de déterminants propres à l'infection par le VIH (stade sida, nadir de CD4). Ils montrent aussi que toutes les fonctions ne présentent pas le même degré d'altération en fonction de l'évolution de l'infection par le VIH.

Le risque cardiovasculaire

Le vieillissement cardiovasculaire se caractérise par une diminution du nombre de cellules musculaires cardiaques et des modifications qualitatives du collagène, induisant une augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur de la paroi ventriculaire. Le vieillissement cardiaque se traduit également par une augmentation de la rigidité des artères et de la pression artérielle systolique.

Chez les patients infectés par le VIH, le risque cardiovasculaire apparaît augmenté d'environ 15% à 20% selon les études présentées par le Dr Damien Logeart (Hôpital Lariboisière, Paris) lors du Séminaire. L'augmentation du risque s'avère plus prononcée chez les patients sous traitement antirétroviral, en particulier lorsque celui-ci comprend un inhibiteur de la protéase. Ce sur-risque s'ajoute aux autres facteurs de risque cardiovasculaire qui peuvent être également présents, tels qu'une dyslipidémie, un diabète ou un tabagisme actif, et qui doivent être pris en compte au cours du suivi des patients.

Deux études de l'ANRS sur le risque cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH sont actuellement en cours. ANRS EP18 Atema évalue de façon prospective le risque de maladie athéromateuse, par mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne, chez 197 patients infectés par le VIH, sous antirétroviraux ou pas, et des sujets témoins non-infectés. ANRS EP42 Chic est une étude observationnelle évaluant l'impact des traitements antirétroviraux et/ou du VIH sur l'athérosclérose et la maladie cardiovasculaire. Elle doit inclure 150 sujets, dont 50 patients infectés par le VIH sous antirétroviraux, 50 patients séropositifs non traités et 50 personnes séronégatives.

Ostéoporose et ostéopénie

Le vieillissement osseux se traduit par une réduction de la densité minérale osseuse (ostéopénie, puis ostéoporose) et par la diminution de la résistance mécanique de l'os. Différentes études ont montré que la prévalence de l'ostéoporose est plus élevée chez les personnes infectées par le VIH, comme l'indique le Dr Dominique Costagliola (Inserm U943, Université Pierre et Marie Curie, Paris) lors du Séminaire.

Ainsi, les résultats récemment publiés dans la revue AIDS² d'une sous-étude de l'essai ANRS 121 Hippocampe montrent que chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, 31% présentent une baisse de leur densité minérale osseuse et 3% une ostéoporose. Un an après la mise sous traitement antirétroviral, il a été constaté une diminution significative de la densité minérale osseuse chez les patients suivis ; cette baisse est d'ampleur similaire à la diminution annuelle observée chez les femmes ménopausées. De plus, elle s'avère plus prononcée lorsque le traitement antirétroviral comprend un inhibiteur de la protéase.

Les autres études menées sur l'ostéoporose ont abouti à des résultats concordants, en particulier l'étude TISSOS de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine³. Cela a conduit l'ANRS à lancer un essai, ANRS 120 Fosivir, qui évalue contre placebo un traitement de l'ostéoporose (l'alendronate) chez des personnes infectées par le VIH. Cet essai doit s'achever courant 2009.

² Duvivier C, Kolta S, Assoumou L 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. 2009 Apr 27;27(7):817-24.

³ Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. AIDS 2008;22:395-402.

Mécanismes de survenues des comorbidités liées au vieillissement : les différentes hypothèses

Toutes les données aujourd'hui disponibles sont en faveur d'un vieillissement accéléré chez les personnes infectées par le VIH. Cependant, les mécanismes de survenue de ce phénomène ne sont pas encore clairement établis. Il est probable que les causes soient multifactorielles et que les comorbidités constatées soient associées à des mécanismes en partie différents.

Les travaux réalisés jusqu'à présent permettent de proposer au moins trois hypothèses :

- **Le VIH.** L'infection virale, même lorsqu'elle est contrôlée par les antirétroviraux, induit un état inflammatoire à bas grade qui peut expliquer la survenue de certaines comorbidités. De plus, les cellules infectées par le VIH libèrent non seulement des virions mais aussi des protéines virales qui pourraient être elles-mêmes « agressives » pour les cellules de différents tissus, en particulier l'os, la paroi artérielle, le cerveau, le foie et le tissu adipeux, entraînant un dysfonctionnement progressif de ces tissus. La présence de réservoirs de cellules infectées, y compris sous traitement antirétroviral efficace, pourrait contribuer à cet effet qui s'inscrit sur le long terme.

- **Le système immunitaire.** Sous l'effet de l'infection par le VIH, le système immunitaire « s'épuise » progressivement et entre en sénescence. Cela entraîne une diminution de la capacité d'adaptation des mécanismes de l'immunité. Ce mécanisme est concordant avec l'observation d'un certain nombre de comorbidités survenant avec une particulière fréquence chez les patients qui ont présenté un nadir bas de CD4. L'exposition pendant de nombreuses années à une immunodépression sévère pourrait ainsi induire une immunosénescence plus rapide. Il paraît ainsi important que sous traitement les CD4 puissent être maintenus au-dessus de 500/mm³ chez l'adulte : la morbidité est en effet accrue chez les patients conservant un déficit immunitaire sous traitement.

- **Les traitements antirétroviraux.** Il est établi que certaines molécules antirétrovirales entraînent des effets indésirables, en particulier un stress oxydatif pour les cellules, une inflammation et une atteinte mitochondriale. Ceux-ci pourraient être à l'origine de comorbidités et d'un vieillissement accéléré. Il a également été montré que certains inhibiteurs de la protéase, le ritonavir notamment, provoquent la production et l'accumulation d'une protéine de sénescence, la pré-lamine A. Celle-ci est notamment à l'origine d'un syndrome de vieillissement prématuré chez l'enfant, appelé progéria. Les résultats d'une étude *in vitro*, qui sont présentés par le Pr Jacqueline Capeau lors du Séminaire, montrent également que certains inhibiteurs de protéase induisent une sénescence des cellules endothéliales, les cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins.

Ces différents mécanismes apparaissent plus ou moins prépondérants selon les comorbidités. Ainsi, pour les troubles cognitifs modérés, il est probable que ce soit l'infection par le VIH qui en soit la cause dominante. Ces troubles surviennent le plus souvent chez les patients qui ont présenté un nadir bas de CD4 et chez lesquels se sont donc probablement constitués des réservoirs de cellules infectées au niveau du cerveau. Sachant que ces réservoirs sont peu accessibles aux antirétroviraux, il est supposé qu'ils induisent un processus inflammatoire et une neurodégénérescence à bas bruit. L'infection virale est également la principale cause probable des troubles osseux, ceux-ci étant fréquents chez les patients naïfs de traitement. Mais ils sont aggravés par les traitements antirétroviraux.

La conjonction des effets du virus et des antirétroviraux est aussi sans doute à l'origine des dysfonctions endothéliales responsables des troubles cardiovasculaires. Quant à la survenue des cancers, celle-ci est clairement liée à la sénescence du système immunitaire.

Les comorbidités liées au vieillissement ne peuvent être dissociées d'autres facteurs liés à la variabilité physiologique (tout le monde ne vieillit pas de la même manière), ainsi qu'aux comportements individuels, tels que le fait de pratiquer ou pas une activité physique, de fumer ou non, et d'avoir ou non une alimentation équilibrée.

En conclusion, l'ensemble des données aujourd'hui disponibles et qui sont présentées lors du Séminaire de recherche clinique de l'ANRS montre clairement l'existence d'un vieillissement accéléré chez les patients infectés par le VIH. Ces données doivent conduire à adapter le suivi des patients, en détectant les signes précoces de ces comorbidités, et en incluant leur prévention et leur traitement dans la prise en charge. La responsabilité du virus ou de ses conséquences sur le système immunitaire plaide également en faveur d'une initiation précoce des traitements antirétroviraux, afin notamment de prévenir ou limiter la constitution des réservoirs viraux. Enfin, l'ensemble de ces complications incite à renouveler les messages à l'attention des patients en faveur de l'activité physique, d'une alimentation équilibrée et d'un arrêt du tabac.

Lancement d'un essai sur le sevrage tabagique

Plusieurs études ont montré que la fréquence du tabagisme est plus élevée parmi les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale : 43%, 48% et 51% de fumeurs actifs respectivement dans les études EVIT, ANRS 112 Vespa et ANRS CO3 Aquitaine, par rapport à 31% dans la population générale (Baromètre Santé). L'Agence lance un essai, ANRS 144 Inter-ACTIV, d'aide au sevrage tabagique. Cet essai randomisé en double insu évaluera l'efficacité et la tolérance du tartrate de varénicline (une des molécules les plus efficaces en population générale) versus placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac chez des patients infectés par le VIH. Cet essai, coordonné par le Pr Patrick Mercié (INSERM U897 et CHU de Bordeaux), débutera en septembre 2009 avec la participation de 29 centres cliniques.

Contacts presse

Pr Jacqueline Capeau

Tél. : 01 40 01 13 32

Jacqueline.capeau@inserm.fr

Pr Geneviève Chêne

Tél. : 05 57 57 12 57

Genevieve.chene@isped.u-bordeaux2.fr

ANRS

Marie-Christine Simon

Tél. : 01 53 94 60 30

marie-christine.simon@anrs.fr

Murièle Matignon

Tél. : 01 53 94 60 31

murielematignon@anrs.fr