

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementsida

Table des matières

I COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

A. Vieillessement, VIH et effets possibles des analogues nucléosidiques	1
B. Ténofovir et télomères – existe-t-il un lien?	4
C. Recherche sur la réduction de l'impact du vieillissement	7
D. Facteurs de risque de dysfonction rénale	9
E. Lésions rénales et médicaments anti-VIH – dernières nouvelles de l'étude DAD	11
F. Mise en perspective des cas de lésions rénales	12

I COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

A. Vieillessement, VIH et effets possibles des analogues nucléosidiques

Dans les pays et régions à revenu élevé comme le Canada, l'Australie, les États-Unis et l'Europe occidentale, le traitement de l'infection au VIH a connu des progrès énormes. De plus en plus, les chercheurs estiment que les jeunes personnes diagnostiquées aujourd'hui qui commencent un traitement combiné puissant contre le VIH (couramment appelé multithérapie ou TAR) et qui ne sont atteintes que d'affections co-existantes minimales devraient s'attendre à vivre plusieurs décennies.

Il existe un grand nombre de combinaisons de médicaments anti-VIH pour le traitement initial de cette infection. De plus, la prise de médicaments est devenue plus simple grâce à l'introduction des co-formulations; il s'agit de renfermer plusieurs médicaments dans une seule pilule et de créer ainsi un régime complet dans un seul comprimé. On prend les régimes à comprimé unique de ce genre une seule fois par jour, mais cela n'a pas toujours été le cas.

Regard sur le passé

Lorsqu'il a vu le jour vers la fin des années 1980, le premier traitement de l'infection au VIH consistait en un seul médicament appelé AZT (zidovudine, Retrovir), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue nucléosidique) administré en doses fortes toutes les quatre heures. Ce traitement causait fréquemment des

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, case 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

maux de tête, de la nausée, des vomissements et endommageait la moelle osseuse.

Au début des années 1990, d'autres médicaments anti-VIH de la même classe sont arrivés sur la scène, dont les suivants :

- ddC (zalcitabine, Hivid)
- ddI (didanosine, Videx)
- d4T (stavudine, Zerit)

Dans un premier temps, ces trois médicaments que l'on surnommait couramment les médicaments « d » semblaient être mieux tolérés, mais leurs effets secondaires n'ont pas tardé à se manifester, notamment la neuropathie périphérique (nerfs douloureux dans les mains, les pieds et les jambes). On ne fabrique plus le ddC, et les lignes directrices des pays à revenu élevé découragent maintenant l'usage du d4T et du ddI.

En 1996, une nouvelle classe de médicaments anti-VIH a vu le jour : les inhibiteurs de la protéase (IP). Lorsque ceux-ci étaient utilisés en combinaison avec des analogues nucléosidiques, les résultats étaient spectaculaires. Pour la première fois dans l'histoire de la pandémie du sida, des personnes se rétablissaient de manière durable d'infections liées au sida.

Toutefois, peu de temps après l'introduction de la multithérapie, on a commencé à faire état d'un syndrome étrange caractérisé par des changements morphologiques dont certains étaient attribuables à la perte de la couche de graisse située juste en dessous de la peau. Dénommée lipoatrophie, cette perte de graisse sous-cutanée touchait toutes les régions du corps, mais son effet sur le visage causait souvent le plus de détresse.

Comme les IP étaient la nouvelle classe de médicaments anti-VIH, on les soupçonnait initialement d'être à l'origine du problème. Quelques années plus tard, cependant, les chercheurs se sont aperçus que l'exposition au d4T et, dans une moindre mesure à l'AZT, était liée à la lipoatrophie. De nos jours, le d4T et l'AZT ne sont pas généralement recommandés pour les traitements anti-VIH de première intention dans les pays à revenu élevé.

Les analogues nucléosidiques aujourd'hui

À l'époque actuelle, les analogues nucléosidiques demeurent la colonne vertébrale de nombreux régimes anti-VIH. Les analogues nucléosidiques

couramment utilisés de nos jours incluent les combinaisons suivantes :

- abacavir + 3TC – vendus sous forme de co-formulation à dosages fixes appelée Kivexa (ou Epzicom) et aussi présents dans le Trizivir
- ténofovir + FTC – vendus sous forme de co-formulation à dosages fixes appelée Truvada et aussi présents dans d'autres combinaisons comme l'Atripla, le Complera et le Stribild

Méfiance résiduelle

Choisir le moment de commencer un traitement contre l'infection au VIH constitue depuis toujours un défi de taille. Médecins et patients pèsent les risques contre les bienfaits tout en cherchant à établir l'aptitude de ceux-ci à prendre leurs médicaments en suivant les prescriptions à la lettre pendant de nombreuses années. À l'heure actuelle, grâce à l'introduction de thérapies plus sûres et plus simples et aux résultats favorables provenant des essais cliniques, le rapport risques/bienfaits penche décidément en faveur de l'instauration très précoce du traitement. Dans la version la plus récente des lignes directrices thérapeutiques en matière de VIH/sida du Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis, on recommande de commencer tôt le traitement pour toutes les personnes séropositives pour les deux raisons suivantes :

- En ce qui concerne l'individu, le traitement précoce peut aider à préserver le système immunitaire et à améliorer la santé.
- Du point de vue de la santé publique, traiter les personnes séropositives permet de réduire la quantité de VIH dans le sang, les autres tissus et les liquides corporels, dont les liquides génitaux, ce qui permet de réduire l'infectiosité sexuelle. Grâce à cette infectiosité diminuée, l'usage répandu de la multithérapie peut aider à réduire le nombre de nouveaux cas de transmission du VIH à l'échelle d'un grand centre urbain ou région. Certains donnent à cette approche consistant à traiter les gens pour réduire leur infectiosité le nom de « traitement comme outil de prévention » (TcoP).

Même si le Kivexa et le Truvada sont généralement tolérables et sûrs, certaines personnes séropositives et leurs médecins se méfient encore quelque peu des analogues nucléosidiques à cause de leur histoire douteuse et se posent des questions

sur les risques éventuels de nouveaux effets secondaires inconnus. Cette préoccupation prend de l'importance à mesure que les personnes séropositives vieillissent et qu'elles ont besoin de prendre davantage de médicaments, car cela augmente le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires.

Des recherches récentes soulèvent la possibilité que les analogues nucléosidiques nuisent aux parties des cellules responsables de la production d'énergie, soit les mitochondries. Toutefois, on n'a prouvé l'existence d'aucun lien entre les analogues nucléosidiques en usage au début d'un traitement aujourd'hui et la présence de dommages mitochondriaux directement associés au mauvais état de santé de personnes sous multithérapie.

Vieillesse et VIH

Certains chercheurs ont remarqué des indices de l'accélération apparente du vieillissement chez des personnes vivant avec le VIH. Spécifiquement, certains systèmes organiques semblent avoir vieilli plus rapidement que normalement, notamment le cerveau, le cœur, les vaisseaux sanguins et les os.

La cause de cet apparent vieillissement accéléré n'est pas claire.

Si le vieillissement prématuré ou accéléré existe en effet dans le contexte de l'infection au VIH, il pourrait y avoir plusieurs causes potentielles touchant différentes personnes, dont les suivantes :

- exposition à long terme à des protéines spécifiques produites par les cellules infectées par le VIH
- taux d'inflammation plus élevé que la normale, phénomène qui s'observe en présence d'infections chroniques virales comme le VIH
- utilisation de drogues ou d'alcool
- tabagisme
- co-infection par d'autres germes, dont les virus de la famille des herpès — CMV (cytomégalovirus) et VEB (virus Epstein-Barr)

Système immunitaire et vieillissement

En l'absence de traitement, plusieurs équipes de recherche ont constaté que l'infection au VIH provoquait effectivement le vieillissement du système immunitaire. Le virus exerce cet effet en causant fréquemment l'activation du système immunitaire et, par conséquent, une

inflammation. Le VIH semble également causer des changements complexes et mal compris dans le système immunitaire peu de temps après son entrée dans le corps.

La multithérapie réduit considérablement l'inflammation liée au VIH, mais ne peut l'éliminer complètement. L'exposition prolongée à des niveaux d'inflammation élevés est associée à de nombreuses maladies chroniques, et il est possible que l'inflammation à long terme joue un rôle dans le vieillissement accéléré de certains participants séropositifs que l'on a observé lors des études. Il est toutefois important de se rappeler que les comportements malsains — notamment le tabagisme — provoquent aussi de l'inflammation. Faire la part de toutes les causes possibles du vieillissement accéléré des personnes séropositives ne sera pas chose facile; de nombreuses études seront nécessaires, dont plusieurs coûteront très cher et seront d'une très grande complexité.

Appel à la prudence

Une équipe de recherche australienne a exploré la théorie voulant que les analogues nucléosidiques contribuent d'une manière ou d'une autre à l'accélération apparente du vieillissement des personnes séropositives. Son travail, qui consistait en expériences de laboratoire complexes sur des cellules extraites de personnes séronégatives et séropositives, soulève la possibilité que le médicament ténofovir (Viread) ait pour effet d'accélérer le vieillissement du système immunitaire. Nous encourageons pourtant nos lecteurs à interpréter ce constat avec beaucoup de prudence, ne serait-ce que parce que les expériences australiennes n'ont pas donné de résultats définitifs. De plus, compte tenu des limitations inhérentes à la conception de l'étude (il s'agissait d'une étude transversale), des questions demeurent en suspens quant à la signification des résultats. Dans la prochaine section, nous abordons quelques questions soulevées par cette étude australienne.

RÉFÉRENCES :

1. Boasso A, Royle CM, Doumazos S, et al. Overactivation of plasmacytoid dendritic cells inhibits antiviral T-cell responses: a model for HIV immunopathogenesis. *Blood*. 2011 Nov 10;118(19):5152-62.
2. Herbeuval JP, Nilsson J, Boasso A, et al. HAART reduces death ligand but not death receptors in lymphoid tissue of HIV-infected patients and simian immunodeficiency virus-infected macaques. *AIDS*. 2009 Jan 2;23(1):35-40.

3. Bestilny LJ, Gill MJ, Mody CH, et al. Accelerated replicative senescence of the peripheral immune system induced by HIV infection. *AIDS*. 2000 May 5;14(7):771-80.
4. Lecansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of telomerase activity by HIV Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated ageing. *Journal of Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
5. Payne BA, Wilson IJ, Hateley CA, et al. Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations. *Nature Genetics*. 2011 Jun 26;43(8):806-10.
6. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1-Infected Individuals: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
7. Rasmussen LD, Kessel L, Molander LD, et al. Risk of cataract surgery in HIV-infected individuals: a Danish nationwide population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Dec;53(11):1156-63.
8. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Dec;53(11):1120-6.
9. Pathai S, Lawn SD, Weiss HA, et al. Increased ocular lens density in HIV-infected individuals with low nadir CD4 counts in South Africa: evidence of accelerated aging. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013; *in press*.
10. Smith RL, de Boer R, Brul S, et al. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Frontiers in Genetics*. 2012;3:328.
11. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998 May 7;12(7):F51-8.
12. van der Valk M, Gisolf EH, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS*. 2001 May 4;15(7):847-55.
13. Cohen S, Janicki-Deverts D, Turner RB, et al. Association between telomere length and experimentally induced upper respiratory viral infection in healthy adults. *JAMA*. 2013 Feb 20;309(7):699-705.

B. Ténofovir et télomères – y aurait-il un lien?

Situés au cœur de nos cellules, les chromosomes sont les structures qui contiennent nos données génétiques, c'est-à-dire nos gènes. Les extrémités des chromosomes s'appellent les télomères. Chaque fois qu'une cellule se divise en deux pour faire une copie d'elle-même, les télomères deviennent un peu plus courts. Les chercheurs ont observé que nos télomères raccourcissent à

mesure que nous vieillissons, comparativement à ceux des personnes plus jeunes.

Rétrécissement des télomères en laboratoire

Dans le cadre des expériences de laboratoire, les cellules aux télomères raccourcis fonctionnent moins bien que les cellules dotées de télomères plus longs.

Les chercheurs ont découvert des télomères raccourcis chez les groupes suivants lors d'examen des cellules du système immunitaire :

- personnes séropositives qui ne prenaient **pas** de médicaments anti-VIH puissants en combinaison (multithérapie ou TAR)
- personnes atteintes d'autres infections virales chroniques, comme celles causées par les virus de la famille des herpès – cytomégalovirus (CMV) et VEB (virus Epstein-Barr)
- personnes atteintes d'affections inflammatoires particulières, comme la polyarthrite rhumatoïde et les diabètes de type 1 ou 2
- certaines personnes atteintes de cancer

Pourquoi les télomères raccourcis sont-ils un problème?

Lors de toute infection, il se produit de l'inflammation, et les cellules du système immunitaire s'activent et se mobilisent. Les cellules T se divisent à plusieurs reprises, créant un grand nombre de cellules pour combattre et contenir l'infection. Chaque fois qu'une cellule T se divise dans le sang pour former de nouvelles cellules, ses télomères raccourcissent et font moins efficacement leur travail, qui consiste à protéger l'organisme contre les infections et les cancers.

Lors des infections virales de courte durée, les télomères des cellules T ne raccourcissent pas de façon significative parce que ces cellules peuvent produire une enzyme (télomérase) qui aide à maintenir la longueur des télomères. Cependant, l'efficacité de la télomérase s'estompe avec le temps et le vieillissement des personnes, et les télomères deviennent plus courts en conséquence.

Télomères raccourcis, VIH et analogues nucléosidiques

La télomérase contient une faible quantité d'une enzyme appelée transcriptase inverse (TI).

Cette dernière est également utilisée par les cellules infectées par le VIH. Les médicaments appelés analogues nucléosidiques (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) et analogues non nucléosidiques interfèrent avec l'activité de la TI. Certains chercheurs croient par conséquent que les analogues nucléosidiques (et possiblement les analogues non nucléosidiques) inhibent l'activité de la télomérase et l'empêchent de maintenir la longueur des télomères dans les cellules du système immunitaire, particulièrement les cellules CD8+. Rappelons que ces cellules constituent les principaux moyens qui permettent à l'organisme de combattre les cellules infectées par des virus et les tumeurs.

Résultats — expériences de laboratoire

L'équipe australienne a obtenu des échantillons de sang auprès de participants séropositifs qui suivaient une multithérapie contenant les analogues nucléosidiques suivants :

- 3TC (lamivudine), présent aussi dans le Kivexa et le Trizivir
- ténofovir et FTC (Truvada), présents aussi dans l'Atripla, le Complera et le Stribild
- abacavir (Ziagen), présent aussi dans le Kivexa et le Trizivir
- AZT (zidovudine, Retrovir), présent aussi dans le Combivir et le Trizivir

Après avoir évalué diverses concentrations de ces analogues nucléosidiques dans des cultures de cellules immunitaires, les chercheurs ont constaté que tous les médicaments inhibaient l'enzyme télomérase. Le ténofovir a toutefois été le seul à le faire lorsqu'il était présent en des concentrations qu'il était possible d'atteindre avec l'administration orale. De plus, les cellules cultivées dans le laboratoire en présence du ténofovir avaient des télomères raccourcis.

Résultats — PPE et télomères

Dans les cas où il y a une exposition possible au VIH, les médecins peuvent prescrire une combinaison de médicaments anti-VIH qu'il faut prendre pendant 28 jours consécutifs. On appelle ce traitement la prophylaxie post-exposition (PPE). De façon générale, si l'on commence la PPE dans les 72 heures suivant l'exposition au VIH, elle peut aider à contenir le virus et empêcher que la personne concernée soit infectée.

Les combinaisons utilisées en prophylaxie post-exposition varient d'une région à l'autre mais consistent généralement en deux ou trois agents anti-VIH.

L'équipe australienne a recueilli des échantillons de sang avant, pendant et après la PPE auprès de 11 personnes séronégatives qui avaient pris deux des analogues nucléosidiques suivants :

- ténofovir
- FTC
- 3TC
- AZT

Certains participants ont aussi pris les inhibiteurs de la protéase lopinavir et ritonavir sous forme de co-formulation à dosages fixes appelée Kaletra (une seule pilule contenant les deux médicaments).

Les techniciens n'ont constaté aucune différence significative dans la longueur des télomères avant, pendant ou après la PPE. Cela laisse croire que l'exposition à court terme aux analogues nucléosidiques n'a pas d'impact important sur les télomères.

Un mot à propos des enfants

Lors d'une autre étude menée en Colombie-Britannique, des chercheurs canadiens dirigés par Hélène Côté, PhD, ont évalué l'impact des analogues nucléosidiques sur les télomères d'enfants, tant séropositifs que séronégatifs, nés de mères séropositives. Ils ont ensuite comparé les télomères de ces enfants à ceux d'enfants nés de mères séronégatives. Dans l'ensemble, ils n'ont constaté aucune différence dans la longueur des télomères. En ce qui concerne les bébés exposés à des analogues nucléosidiques durant la grossesse, cela confirme les résultats de l'équipe australienne, à savoir que l'exposition à court terme aux analogues nucléosidiques n'a pas d'impact sur la longueur des télomères.

L'équipe a plus tard évalué la longueur des télomères d'enfants séropositifs âgés de 19 ans ou moins. Ils ont découvert que les enfants ayant une charge virale détectable avaient tendance à avoir des télomères plus courts. Cela porte à croire que c'est le VIH lui-même qui provoque le raccourcissement des télomères et non la multithérapie.

Résultats — expériences auprès de personnes séropositives

Revenons à l'étude australienne : les chercheurs ont recueilli des cellules immunitaires auprès de 36 personnes séropositives sous multithérapie. Les participants en question suivaient une multithérapie depuis au moins un an, période durant laquelle leur charge virale est restée sous le seuil des 50 copies/ml. Les chercheurs ont également obtenu des cellules immunitaires auprès de 42 personnes séronégatives en bonne santé dont l'âge se comparait à celui du groupe séropositif.

Les chercheurs ont constaté que les personnes séropositives avaient un taux de télomérase plus faible. De plus, les télomères étaient significativement plus courts dans les cellules de ces personnes.

Les chercheurs ont également trouvé que les personnes séropositives âgées avaient des télomères plus courts que les personnes séronégatives d'âge comparable.

Trouver un sens aux résultats

1. Vu les limitations inhérentes à la conception de cette étude (il s'agissait d'une étude transversale), les chercheurs australiens n'ont **pas** été en mesure de prouver que l'exposition aux analogues nucléosidiques, et plus particulièrement au ténofovir, était la cause principale du raccourcissement des télomères dans les cellules immunitaires des personnes séropositives.
2. Lors de certaines expériences, le nombre d'échantillons évalués était relativement faible, alors ces résultats devront être confirmés par une autre étude.
3. Les chercheurs australiens se sont concentrés sur la longueur des télomères. Il faudrait cependant effectuer des tests pour prouver que le raccourcissement des télomères observé chez les personnes sous multithérapie a un impact, comme l'affaiblissement des fonctions des cellules immunitaires, par exemple. Aucune évaluation de ce genre n'a été effectuée par les chercheurs.
4. Les cellules immunitaires évaluées (principalement des cellules T) provenaient de ce que les immunologues appellent la périphérie, c'est-à-dire le sang. Or, la vaste majorité des cellules T de l'organisme se trouvent dans les ganglions et les tissus

lymphatiques et pas dans le sang. De plus, les cellules T présentes dans le sang en sont souvent à la fin de leur cycle de vie et risquent de ne pas être entièrement fonctionnelles.

Une expérience plus intéressante (quoique plus longue, plus chère et plus douloureuse pour certains volontaires) aurait consisté à évaluer la longueur des télomères dans des cellules immunitaires extraites de ganglions et tissus lymphatiques, sinon de la moelle osseuse ou du thymus. Comme les cellules situées dans ces endroits sont plus enclines à se répliquer, la longueur des télomères serait très importante pour ces cellules.

5. L'étude n'a pas tenu compte d'autres facteurs qui auraient pu provoquer le raccourcissement des télomères, comme les suivants :
 - niveau d'activation immunitaire
 - co-infection par des virus de la famille des herpès comme le CMV ou le VEB
 - tabagisme
 - quantité d'activité physique des participantsSignalons aussi que les médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol (couramment appelés statines) peuvent exercer un effet anti-inflammatoire. Comme de nombreuses personnes séropositives prennent des statines, cela aurait pu influencer l'interprétation des résultats de l'étude.
6. Le ténofovir est disponible dans de nombreux pays à revenu élevé depuis au moins une décennie et est très utilisé dans les multithérapies. Si le ténofovir causait réellement le vieillissement prématuré des cellules du système immunitaire, on s'attendrait à observer des cancers et des infections graves, voire potentiellement mortelles chez une forte proportion des personnes utilisant ce médicament. Or, on n'a pas signalé de problème de ce genre chez les personnes exposées à long terme au ténofovir. Cela constitue peut-être l'argument le plus évident et le plus pratique pour réfuter la recherche australienne.

Étant donné les résultats de l'étude australienne et ses limitations, il n'y a pas de données permettant de recommander la non-prescription du ténofovir ou l'arrêt de son usage par les personnes séropositives déjà utilisant ce médicament important.

Vers l'avenir

Cette étude australienne est intéressante, mais les études futures conçues pour explorer la question du vieillissement, du VIH et de l'exposition

aux analogues nucléosidiques et à d'autres médicaments devront viser à faire au moins ce qui suit :

- suivre les patients sous multithérapie sur des périodes prolongées
- évaluer l'impact des analogues nucléosidiques (et d'autres médicaments) sur les cellules qui n'en sont pas à la fin de leur cycle de vie, telles que les cellules présentes dans les ganglions et tissus lymphatiques, la moelle osseuse, le thymus et ainsi de suite
- examiner l'effet des médicaments anti-VIH sur le *fonctionnement* des cellules immunitaires
- déterminer l'impact global des analogues nucléosidiques sur le vieillissement des cellules des systèmes organiques comme les muscles, les nerfs, les graisses, les reins, le foie, etc.
- explorer l'impact des analogues nucléosidiques sur les parties des cellules responsables de la production d'énergie (mitochondries) dans différents systèmes organiques

RÉFÉRENCES :

1. Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet*. 2003 Sep 20;362(9388):983-8.
2. Bestilny LJ, Gill MJ, Mody CH, et al. Accelerated replicative senescence of the peripheral immune system induced by HIV infection. *AIDS*. 2000 May 5;14(7):771-80.
3. Lecansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of telomerase activity by HIV Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated ageing. *Journal of Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
4. Côté HC, Soudeyns H, Thorne A, et al. Leukocyte telomere length in HIV-infected and HIV-exposed uninfected children: shorter telomeres with uncontrolled HIV viremia. *PLoS One*. 2012;7(7):e39266.
5. Payne BA, Wilson IJ, Hateley CA, et al. Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations. *Nature Genetics*. 2011 Jun 26;43(8):806-10.
6. Hearps AC, Maisa A, Cheng WJ, et al. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012 Apr 24;26(7):843-53.
7. Effros RB. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress. *Experimental Gerontology*. 2011 Feb-Mar;46(2-3):135-40.
8. van Baarle D, Nanlohy NM, Otto S, et al. Progressive telomere shortening of Epstein-Barr virus-specific memory T cells during HIV infection: contributor to exhaustion? *Journal of Infectious Diseases*. 2008 Nov 1;198(9):1353-7.
9. Mirabello L, Huang WY, Wong JY, et al. The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking,

dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. *Aging Cell*. 2009 Aug;8(4):405-13.

10. Alder JK, Guo N, Kembou F, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011 Oct 15;184(8):904-12.

11. Choi J, Fauce SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain, Behavior and Immunity*. 2008 May;22(4):600-5.

12. Smith RL, de Boer R, Brul S, et al. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Frontiers in Genetics*. 2012;3:328.

13. Cohen S, Janicki-Deverts D, Turner RB, et al. Association between telomere length and experimentally induced upper respiratory viral infection in healthy adults. *JAMA*. 2013 Feb 20;309(7):699-705.

14. Willeit P, Willeit J, Mayr A, et al. Fifteen-year follow-up of association between telomere length and incident cancer and cancer mortality. *JAMA*. 2011 Jul 6;306(1):42-4.

C. Recherche sur la réduction de l'impact du vieillissement

Il est vrai que le système immunitaire (et les autres organes) des humains s'affaiblit avec l'âge. Il paraît que l'infection au VIH elle-même cause le vieillissement prématuré du système immunitaire. Les combinaisons de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelées multithérapies ou TAR) aident le système immunitaire à corriger partiellement les déficiences causées par l'infection au VIH. Cette correction partielle suffit à rendre de nombreuses infections liées au sida relativement rares dans les pays à revenu élevé, du moins chez les personnes qui répondent au traitement. Il se peut que si elle commence très tôt après l'infection par le VIH, la multithérapie pourrait contribuer à prévenir certains des effets délétères du VIH sur le système immunitaire. Spécifiquement, elle pourrait aider à prévenir le vieillissement du système immunitaire associé au VIH (raccourcissement des télomères). Cette question doit être explorée dans le cadre d'essais cliniques.

Rester en bonne santé

Selon une équipe de recherche qui étudie le vieillissement et la longueur des télomères chez les personnes séronégatives, « un nombre de facteurs physiologiques et/ou psychologiques ont un impact sur la santé globale, ainsi que sur la longueur des télomères [dans les cellules du système immunitaire] ».

Plusieurs études ont permis de constater une association entre le raccourcissement des télomères et les effets suivants :

- stress chronique
- dépression majeure
- obésité

Une équipe de chercheurs canadiens a observé que l'utilisation de drogues — tabac et drogues de la rue — semblait vieillir le système immunitaire des femmes séropositives.

Des études d'observation ont permis de constater que les facteurs suivants semblaient allonger les télomères chez les personnes séropositives :

- exercice régulier
- maintien d'un poids santé
- consommation de davantage de fruits et légumes
- arrêt du tabagisme
- activités pour réduire les effets négatifs du stress, comme la méditation et le yoga

Des études récentes portent à croire qu'un régime alimentaire riche en acides gras oméga-3 (présents en quantités relativement importantes dans le saumon sauvage, les anchois et les sardines) pourrait jouer un rôle pour réduire l'inflammation et maintenir la longueur des télomères.

En attendant que des études soient menées auprès de personnes séropositives, l'impact de ces activités sur les télomères de celles-ci n'est pas clair. Ce qui est clair, cependant, est que la multithérapie, les activités favorables à la santé (voir la liste ci-dessus), le sécurisexe pour réduire l'exposition aux virus de l'herpès (certaines études suggèrent que ces virus jouent un rôle dans le vieillissement) et, si nécessaire, l'obtention de l'aide et d'un soutien pour surmonter la dépression ou la dépendance aident probablement les personnes séropositives à rester en bonne santé, à réduire leurs risques de plusieurs maladies et à améliorer leur qualité de vie.

RÉFÉRENCES :

1. Weng NP. Telomeres and immune competency. *Current Opinion in Immunology*. 2012 Aug;24(4):470-5.
2. Imam T, Jitratkosol MH, Soudeyns H, et al. Leukocyte telomere length in HIV-infected pregnant women treated with antiretroviral drugs during pregnancy and their uninfected infants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012 Aug 15;60(5):495-502.

3. Pawelec G, McElhaney JE, Aiello AE, et al. The impact of CMV infection on survival in older humans. *Current Opinion in Immunology*. 2012 Aug;24(4):507-11.
4. Derhovanessian E, Theeten H, Hähnel K, et al. Cytomegalovirus-associated accumulation of late-differentiated CD4 T-cells correlates with poor humoral response to influenza vaccination. *Vaccine*. 2013 Jan 11; 31(4):685-90.
5. Chen S, Jm de Craen A, Raz Y, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with glucose regulation in the oldest old. Results from the Leiden 85-plus Study. *Immunity & Ageing*. 2012 Aug 28;9(1):18.
6. Lichtfuss GF, Cheng WJ, Farsakoglu Y, et al. Virologically suppressed HIV patients show activation of NK cells and persistent innate immune activation. *Journal of Immunology*. 2012 Aug 1;189(3):1491-9.
7. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Current Opinion in Immunology*. 2012 Aug; 24(4):501-6.
8. Cavanagh MM, Weyand CM, Goronzy JJ. Chronic inflammation and aging: DNA damage tips the balance. *Current Opinion in Immunology*. 2012 Aug;24(4):488-93.
9. Hearps AC, Maisa A, Cheng WJ, et al. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012 Apr 24;26(7):843-53.
10. Choi J, Fauce SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain, Behavior and Immunity*. 2008 May;22(4):600-5.
11. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2004 Dec 7;101(49):17312-5.
12. Weng NP, Akbar AN, Goronzy J. CD28(-) T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends in Immunology*. 2009 Jul;30(7):306-12.
13. Brydon L, Lin J, Butcher L, et al. Hostility and cellular aging in men from the Whitehall II cohort. *Biological Psychiatry*. 2012 May 1;71(9):767-73.
14. Steptoe A, Hamer M, Butcher L, et al. Educational attainment but not measures of current socioeconomic circumstances are associated with leukocyte telomere length in healthy older men and women. *Brain, Behaviour and Immunity*. 2011 Oct;25(7):1292-8.
15. Dowd JB, Bosch JA, Steptoe A, et al. Cytomegalovirus is associated with reduced telomerase activity in the Whitehall II cohort. *Experimental Gerontology*. 2013; in press.
16. Lavretsky H, Epel ES, Siddarth P, et al. A pilot study of yogic meditation for family dementia caregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013 Jan;28(1):57-65.
17. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2010 Jan 20;303(3):250-7.

18. Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, et al. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain, Behaviour and Immunity*. 2013 Feb;28:16-24.

D. Facteurs de risque de dysfonction rénale

Le système immunitaire consiste en plusieurs éléments, dont des organes appelés la rate et le thymus et de petites grappes de ganglions et tissus lymphatiques situées partout dans le corps. De plus, les cellules du système immunitaire résident dans des systèmes organiques clés comme le cerveau, le cœur, le foie, les poumons, les reins et les os. Ces cellules aident à protéger ces organes contre les infections. La distribution étendue des éléments du système immunitaire a ses inconvénients. Par exemple, si les germes qui s'attaquent au système immunitaire ne sont pas rapidement vaincus, les cellules immunitaires risquent de les répandre par inadvertance dans plusieurs régions de l'organisme. C'est bien le cas du VIH.

Importance des reins

Situés dans le bas du dos, les reins sont deux organes ayant la forme de haricots et la taille d'un poing. Ces organes vitaux filtrent les déchets dans le sang, aident à produire de la vitamine D et régulent le nombre de globules rouges porteurs d'oxygène.

Les reins reçoivent une grande proportion du sang (environ 20 %) pompé par le cœur. Ce flux sanguin amène de l'oxygène et des nutriments, mais aussi des déchets aux reins. Les déchets s'accumulent dans les cellules rénales se spécialisant dans la filtration du sang et la résorption des nutriments et d'autres substances importantes présentes dans les matières filtrées. En conséquence de cette résorption de substances, les médicaments risquent de se concentrer dans certaines régions du rein et d'y causer des dommages. À mesure que la quantité de médicaments dans le rein augmente, le risque que cela déclenche la formation de cristaux médicamenteux s'accroît. Les cristaux peuvent agir comme des aimants, attirant d'autres particules de médicaments et conduisant éventuellement à la formation de calculs rénaux.

Le VIH et les reins

Le VIH peut infecter les cellules et structures des reins. Ce genre d'infection des cellules rénales peut même se produire chez les personnes suivant une thérapie anti-VIH dont la charge virale sanguine est faible. De plus, certaines cellules et structures rénales semblent servir de réservoir au VIH, lui permettant d'infecter des cellules qui produisent d'autres copies virales. Cela peut se produire même lorsque la charge virale dans le sang se situe à moins de 50 copies/ml grâce au traitement.

La production continue de faibles niveaux de VIH dans les reins cause probablement de l'inflammation, ce qui peut dégrader graduellement à la longue le fonctionnement de ces organes vitaux.

En plus du VIH, de nombreuses affections ou activités peuvent causer la dysfonction rénale, dont les suivantes :

- tension artérielle supérieure à la normale
- taux de lipides anormaux
- diabète
- obésité
- tabagisme
- virus de l'hépatite C (VHC)
- injection de drogues de la rue

Les médicaments suivants ont également été associés à la dysfonction rénale :

- usage chronique d'AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) couramment utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation – aspirine, ibuprofène (Advil, Motrin), naproxène (Aleve), célécoxib (Celebrex)
- certains antibiotiques – vancomycine et une classe d'antibiotiques appelée aminoglycosides (dont la gentamicine)
- antifongiques – amphotéricine B
- anticancéreux – doxorubicine, cis-platinum
- antidépresseurs – lithium
- immunosuppresseurs donnés aux greffés d'organes – cyclosporine, tacrolimus
- antiviraux – acyclovir intraveineux, foscarnet, cidofovir (Vistide)
- antiparasitaires – pentamidine

Les personnes séropositives qui utilisent les médicaments dans la liste ci-dessus ou qui ont des affections mentionnées précédemment pourraient courir le risque de dysfonction rénale.

Ténofovir

Le médicament ténofovir est actif contre le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB). Le ténofovir se vend sous le nom de marque Viread, ainsi que sous forme de co-formulations à dosages fixes avec d'autres médicaments portant les noms suivants :

- Truvada – ténofovir + FTC
- Atripla – ténofovir + FTC + éfavirenz
- Complera – ténofovir + FTC + rilpivirine
- Stribild – ténofovir + FTC + cobicistat + elvitégravir

Différentes sortes d'études

Le ténofovir est un composant efficace de plusieurs régimes thérapeutiques anti-VIH. Lors d'essais cliniques randomisés et contrôlés, le ténofovir s'est généralement révélé sûr, et les cas de dysfonction rénale étaient peu fréquents. Notons cependant que les participants à ces essais n'ont vraisemblablement aucun ou peu de problèmes de santé susceptibles d'accroître leur risque de dysfonction rénale. Une fois qu'un médicament reçoit le feu vert des autorités responsables de la réglementation, il est prescrit à une grande variété de patients, dont certains sont susceptibles d'avoir des problèmes de santé préexistants. Pour aider les médecins à comprendre l'efficacité et l'innocuité d'un médicament en dehors d'un essai clinique randomisé, on mène habituellement des études d'observation. Les études de ce genre inscrivent des milliers de participants et les suivent pendant plusieurs années.

Appel à la prudence

L'un des inconvénients importants des études d'observation réside dans le fait qu'elles ne peuvent pas prouver qu'un médicament donné *cause* un effet secondaire particulier, même si elles réussissent bien à trouver des associations entre les médicaments et différents effets. Par conséquent, bien qu'ils fassent souvent les manchettes, les résultats des études d'observation doivent être interprétés avec prudence. Ces études sont encombrées par des facteurs confondants qui peuvent amener les chercheurs à tirer par inadvertance de fausses conclusions. Les chercheurs qui mènent des études d'observation sont bien intentionnés et font de leur mieux pour tenir compte des facteurs confondants possibles. Cependant, peu importe l'envergure d'une étude

d'observation, l'équipe qui analyse les données ne peut malheureusement jamais être certaine que tous les facteurs confondants possibles aient été pris en compte.

Les études d'observation sont importantes mais ne peuvent servir que de guide pour la conception d'études futures plus rigoureuses sur le plan de l'analyse statistique.

Dans la prochaine section, nous examinons une étude d'observation qui a cherché à faire le lien entre la dysfonction rénale et des médicaments anti-VIH spécifiques.

RÉFÉRENCES :

1. Fierer DS, Klotman ME. Kidney and central nervous system as reservoirs of HIV infection. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2006 Mar;1(2):115-20.
2. Marras D, Bruggeman LA, Gao F, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nature Medicine*. 2002 May;8(5):522-6.
3. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *New England Journal of Medicine*. 2001 Jun 28;344(26):1979-84.
4. Harris RC, Neilson EG. Chapter 278. Adaption of the Kidney to Renal Injury. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
5. Bargman JM, Skorecki K. Chapter 280. Chronic Kidney Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
6. Waikar SS, Bonventre JV. Chapter 279. Acute Kidney Injury. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
7. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Exposure to antiretrovirals (ARVs) and risk of renal Impairment among HIV-positive Persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *Journal of Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
8. Fine DM, Gallant JE. Nephrotoxicity of antiretroviral agents: Is the list getting longer? *Journal of Infectious Diseases*. 2013; *in press*.
9. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012 Apr 24;26(7):867-75.
10. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Jul;1(4):655-67.

E. Lésions rénales et médicaments anti-VIH – dernières nouvelles de l'étude DAD

L'abréviation DAD désigne une étude d'observation de très grande envergure pour laquelle on a recruté près de 50 000 participants séropositifs en Australie, en Europe et aux États-Unis. De temps en temps, les chercheurs responsables de l'étude DAD entreprennent des analyses de leurs résultats à des fins de publication.

Pour son rapport le plus récent, l'équipe DAD a analysé des données obtenues auprès d'environ 22 000 participants séropositifs, dont certains avaient vu leur santé rénale se détériorer. L'équipe a constaté que, au fil du temps, les participants qui prenaient les médicaments suivants couraient un risque accru de dysfonction rénale :

- ténofovir (Viread)
- atazanavir (Reyataz) + ritonavir (Norvir)
- lopinavir-ritonavir (Kaletra)

Nous examinons les résultats de l'étude dans les sections suivantes.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont fouillé la base de données DAD (qui contient actuellement de l'information sur quelque 50 000 personnes séropositives) à la recherche de participants qui avaient une fonction rénale normale au moment de leur inscription à la DAD. On a défini une fonction rénale normale comme un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 90 ml/minute ou plus. Il fallait également que la base de données contienne au moins trois résultats ultérieurs de DFGe pour chaque participant afin que les chercheurs puissent déterminer comment cette évaluation évoluait au fil du temps. Utilisant cette méthode de sélection, l'équipe a trouvé 22 603 participants séropositifs admissibles sur lesquels ils ont concentré leurs analyses.

Le profil moyen des participants au moment de leur inscription à l'étude était le suivant :

- sexe – 73 % d'hommes, 27 % de femmes
- âge – 39 ans
- compte de CD4+ – 440 cellules
- charge virale en VIH – 126 copies/ml
- durée de l'infection au VIH – 5 ans
- co-infection au virus de l'hépatite B – 12 %
- co-infection au virus de l'hépatite C – 12 %

- tabagisme – 44 %
- tension artérielle supérieure à la normale – 8 %
- diabète – 3 %

Les participants ont été suivis pendant cinq ans environ.

Résultats — santé rénale en déclin

La santé rénale d'environ 468 participants (2 %) s'est détériorée au cours de l'étude. Au début de l'étude, ces participants avaient un DFGe supérieur à 90 ml/min, mais celui-ci se situait à 70 ml/min ou moins à la fin de l'étude.

L'équipe DAD a également constaté que le DFGe était moins susceptible de baisser continuellement chez les participants dont la santé rénale se détériorait (telle que déterminée par les mesures de DFGe) et dont le médecin a cessé de prescrire le médicament responsable. Malheureusement, cette étude n'a pas été conçue de sorte à pouvoir déterminer si la dysfonction rénale était réversible; pour cela il faudra une autre étude. Il reste que ce résultat constitue un signe positif, car il semble indiquer que les lésions rénales causées par certains traitements anti-VIH ne sont pas permanentes.

Fonction rénale réduite

Compte tenu de plusieurs facteurs, on a déterminé que la durée de la prise des médicaments suivants était associée au déclin de la santé rénale :

- ténofovir
- atazanavir + ritonavir
- lopinavir-ritonavir

Ces associations sont significatives du point de vue statistique.

Les autres facteurs associés au déclin du DFGe incluaient les suivants :

- avancement de l'âge
- sexe féminin
- injection de drogues de la rue
- diagnostic antérieur de sida

Points à retenir

En ce qui concerne les personnes séronégatives en bonne santé, les chercheurs s'attendent à observer un déclin annuel du DFGe d'environ 1,0 ml/min. Durant la présente étude, cependant,

des baisses substantielles (environ 20 ml/min) se sont produites chez environ 2 % des participants.

La bonne nouvelle est que la vaste majorité (98 %) des participants n'a pas connu de déclin significatif de sa santé rénale.

Dans notre prochain rapport, nous mettons en contexte les derniers résultats de l'étude DAD.

RÉFÉRENCES :

1. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Exposure to antiretrovirals (ARVs) and risk of renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *Journal of Infectious Diseases*. 2014; *in press*.
2. Fine DM, Gallant JE. Nephrotoxicity of antiretroviral agents: Is the list getting longer? *Journal of Infectious Diseases*. 2014; *in press*.

F. Mise en perspective des cas de lésions rénales

La plus récente analyse effectuée par l'équipe DAD a permis de constater le déclin de la santé rénale de presque 2 % des 22 000 participants séropositifs suivis pendant cinq ans. Déterminé par le DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé), ce déclin a été lié à l'usage des médicaments suivants :

- ténofovir
- atazanavir-ritonavir
- lopinavir-ritonavir

Que veulent dire ces résultats?

Il est important de se rappeler que l'étude DAD comportait plusieurs limitations, dont les suivantes :

- Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementSida*, la DAD est une étude d'observation. Les études de ce genre sont utiles pour trouver des associations, mais des limitations inhérentes à leur conception font en sorte qu'il est impossible de prouver qu'un médicament particulier a donné lieu à un résultat particulier.
- L'équipe DAD a utilisé une vieille formule (du nom de Cockcroft-Gault) plutôt que la formule moderne CKD-Epi pour calculer le DFGe. Par conséquent, elle aurait pu sous-estimer le déclin de la santé rénale. De plus, les chercheurs n'ont pas été en mesure d'employer d'autres moyens plus spécifiques

pour évaluer la santé rénale, tels que le taux de phosphore dans le sang ou la concentration de protéine dans l'urine.

- Les données se rapportant à la race et à l'ethnie des participants étaient insuffisantes. Ce point est important, car certaines personnes séropositives d'ascendance africaine courent un risque accru de dysfonction rénale.

Malgré ces limitations, les nouvelles sont généralement bonnes pour les personnes séropositives et leurs fournisseurs de soins de santé : seulement 2 % des participants à l'étude DAD ont été atteints de dysfonction rénale sur une période de cinq ans. Voilà une nouvelle très rassurante, car elle indique que les traitements anti-VIH sont sans danger pour les reins de la majorité des personnes.

En ce qui concerne les 2 % des participants dont le DFGe a baissé de manière significative, voici quelques points sur les médicaments que l'équipe DAD a reconnus comme coupables éventuels :

Atazanavir

La structure de ce médicament ressemble à celle d'un médicament anti-VIH plus ancien appelé indinavir (Crixivan). On savait que cet inhibiteur de la protéase augmentait le risque de calculs rénaux. Lors de la présente étude, l'atazanavir se prenait avec du ritonavir (Norvir), un médicament qui augmente la concentration et la durée du séjour de l'atazanavir dans le sang. D'autres études ont permis de constater que, dans des cas rares, l'atazanavir était lié à un risque accru de calculs rénaux et d'inflammation dans les reins, ce qui laisse penser que les résultats de l'étude DAD ne sont pas si étonnants. Il est possible que des cristaux d'atazanavir se soient formés dans les reins de certains participants et qu'ils aient causé la dysfonction rénale. D'autres recherches seront toutefois nécessaires pour comprendre pourquoi certaines personnes éprouvent des problèmes rénaux liés à l'atazanavir.

Ténofovir

Des rapports déjà publiés laissent croire qu'une dysfonction rénale d'intensité variable peut se produire chez certaines personnes séropositives qui reçoivent ce médicament. La ou les raisons précises pour ce phénomène ne sont pas claires. Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementSida*, le ténofovir peut s'accumuler dans les parties du rein responsables

du filtrage du sang et de la résorption de substances servant subséquemment à la production d'urine, ce qui peut causer des dommages. On n'a toutefois pas abordé spécifiquement cette question lors de l'étude DAD. L'équipe de recherche a tout de même mentionné que, lorsque les médecins s'apercevaient que le DFGe de leurs patients recevant le ténofovir diminuait, ils remplaçaient celui-ci par un autre médicament anti-VIH, et la santé rénale des patients s'améliorait. Comme ce volet particulier de l'étude DAD n'a pas été conçu pour évaluer le rétablissement des patients atteints de dysfonction rénale, ce résultat devrait être considéré comme préliminaire mais encourageant et digne de faire l'objet d'autres études menées par l'équipe DAD.

Kaletra (lopinavir-ritonavir)

Les chercheurs non affiliés à l'étude DAD qui ont examiné les résultats de l'étude se sont étonnés de constater une association entre le déclin de la fonction rénale et le Kaletra. Ce médicament est utilisé depuis plus d'une décennie dans la majorité des pays à revenu élevé et a fait l'objet de nombreuses études. À l'époque de sa plus grande popularité, le Kaletra était l'inhibiteur de la protéase le plus utilisé pour le traitement du VIH et offrait une excellente efficacité et « peu d'indices de toxicité rénale », ont souligné dans un éditorial sur l'étude DAD les Drs Derek Fine et Joel Gallant, respectivement néphrologue et spécialiste des maladies infectieuses dans le Johns Hopkins School of Medicine aux États-Unis.

Étant donné que cette analyse particulière de l'étude DAD portait sur les données de participants inscrits en 2004, il est probable que l'on leur avait prescrit le lopinavir-ritonavir parce qu'ils étaient séropositifs depuis longtemps et avaient été exposés à des traitements antérieurs pendant plus longtemps que les autres participants. Par conséquent, avant de commencer à prendre le lopinavir-ritonavir, ils avaient probablement des reins plus faibles. Comme l'infection au VIH non traitée nuit aux reins, il est possible que ces participants avaient moins de cellules rénales pour filtrer le sang et ce, malgré un DFGe normal.

Les résultats de l'analyse de la santé rénale des participants inscrits à la DAD sont intrigants, particulièrement en ce qui concerne l'atazanavir et le lopinavir-ritonavir, mais d'autres études devront être menées avant que l'on ne puisse tirer des conclusions fermes concernant l'impact de ces médicaments sur les reins.

Que faire?

Les Drs Fine et Gallant résumant comme suit les implications de l'étude DAD :

- On doit suivre la fonction rénale des patients recevant le ténofovir et suspendre l'usage du médicament lorsque possible pour les personnes « susceptibles d'être atteintes de néphrotoxicité ».
- Le suivi de la santé rénale devrait inclure non seulement les mesures du taux de créatinine dans le sang mais aussi des évaluations occasionnelles du fonctionnement des tubules rénaux (là où les déchets se concentrent) — y compris des mesures du taux de phosphore dans le sang et des taux de protéine et de sucre dans l'urine. Ces tests sont plus précis que le DFGe et brossent un meilleur portrait de la santé rénale des personnes sous traitement anti-VIH.
- On doit suivre la fonction rénale des patients recevant l'atazanavir-ritonavir et « envisager de substituer un autre [médicament] pour les personnes éprouvant un déclin du DFGe ».
- Comme les données de l'étude DAD qui laissent soupçonner un lien entre le lopinavir-ritonavir et la dysfonction rénale sont très limitées, les médecins ne peuvent formuler des recommandations fermes en ce moment.

Le commentaire le plus important des médecins est peut-être le suivant :

« Nous devons nous rappeler que le déclin de la fonction rénale peut se produire au fil du temps chez les patients séropositifs recevant d'autres antirétroviraux, les patients ne suivant aucune multithérapie et les patients séronégatifs. La supposition voulant que ce genre de déclin soit attribuable à la toxicité des médicaments n'est pas toujours exacte. Il est approprié d'effectuer une évaluation pour rechercher d'autres causes. »

Cette affirmation est importante parce que de nombreux facteurs — utilisation de drogues ou d'alcool, infections transmissibles sexuellement, etc. — peuvent nuire à la santé rénale. Notons en effet que les participants dont le DFGe diminuait étaient généralement plus susceptibles d'être atteints d'hypertension et de diabète et de fumer du tabac. Ceux-ci sont autant de facteurs de risque de problèmes rénaux.

RÉFÉRENCES :

1. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Exposure to antiretrovirals (ARVs) and risk of renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *Journal of Infectious Diseases*. 2014; *in press*.
 2. Fine DM, Gallant JE. Nephrotoxicity of antiretroviral agents: Is the list getting longer? *Journal of Infectious Diseases*. 2014; *in press*.
 3. Rockwood N, Mandalia S, Bower M, et al. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS*. 2011 Aug 24;25(13):1671-3.
 4. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1215-8.
 5. Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, et al. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009 Jul 1;51(3):258-63.
 6. Waikar SS, Bonventre JV. Chapter 279. Acute Kidney Injury. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
 7. Chen YM, Marcos LA, Liapis H, et al. An unusual cause of membranous glomerulonephritis in a patient with HIV. *International Urology and Nephrology*. 2012 Jun;44(3):983-6.
 8. Bani-Hani S, Patel V, Larsen CP, et al. Renal disease in AIDS: it is not always HIVAN. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2010 Jun;14(3):263-7.
-

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait *toujours* se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE (Le Réseau canadien d'info-traitements sida) fournit, de bonne foi, des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE, ni l'Agence de la santé publique du Canada, ni le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE, ou auquel CATIE permet l'accès, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue de l'Agence de la santé publique du Canada ou du ministère de la Santé et des Soins de longue durée ontarien.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues par injection est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation de l'hépatite C et du VIH. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de substances illicites.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur Sean Hosein
Révision RonniLyn Pustil
Traduction Alain Boutilier

© CATIE, vol. 25, n^o 1
février 2012

ISSN 1181-7194 (imprimé)
ISSN 1927-8926 (en ligne)
Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60205F
(also available in English, ATI-60205E)

Que fait CATIE ?

CATIE, la source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C, s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus et d'expositions présentées dans le cadre de conférences partout au Canada.

Les publications de CATIE

TraitementSida—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida. Abonnez-vous à TraitementSida et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Un guide pratique du traitement antirétroviral—Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH—Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Également dans la série de guides pratiques :

- Un guide pratique de la nutrition
- Un guide pratique des thérapies complémentaires
- Un guide pratique des plantes médicinales

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques à l'intention des PVVIH.

Feuilles d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

pre * fix

Un livret qui traite de la réduction des méfaits à l'intention des utilisateurs de la drogue séropositifs.

Communiquez avec nous

par courriel électronique : info@catie.ca
via le Web : www.catie.ca
par téléphone : 416.203.7122
(sans frais) 1.800.263.1638
par télécopieur : 416.203.8284
par la poste : 555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, case 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.