

« CHARTER » pour la CROI

Jacques Gasnault
Service de médecine interne et des maladies
infectieuses, CHU Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

13

Comme chaque année, durant la CROI, les sessions neurologiques sont l'occasion de discuter de résultats importants, avec une mention toute particulière pour les aspects thérapeutiques soulevés par les données de l'omniprésente cohorte CHARTER (Central nervous system HIV Antiretroviral Therapy Effects Research).

Troubles neurocognitifs associés au VIH

Même si l'usage généralisé des combinaisons antirétrovirales (HAART) a entraîné un déclin des complications neurologiques les plus graves comme les démences associées au VIH (DAV), les personnes vivant avec le VIH (PVV) continuent à présenter des atteintes du système nerveux et de la cognition. Depuis leur mise à jour consensuelle à la conférence de Frascati et leur publication en 2007¹, les critères définissant les troubles neurocognitifs (TNC) liés au VIH (alias HAND pour HIV-associated neurocognitive disorders) s'avèrent utiles pour uniformiser l'approche diagnostique dans toutes les régions du monde (au Nord comme au Sud). Selon ces critères dits HAND, le déficit neuropsychologique asymptomatique (DNA) et le trouble neurocognitif léger (TNL) correspondent à une altération du fonctionnement cognitif impliquant au moins deux domaines cognitifs avec une performance à des tests neuropsychologiques standardisés inférieure d'au moins un écart-type au-dessous de la moyenne de normes établies en population

générale et ajustées sur l'âge et le niveau éducatif. DNA et TNL se distinguent par leur retentissement sur le fonctionnement quotidien (altération pour TNL mais pas pour DNA).

Nouvelles études sur l'impact du VIH sur le fonctionnement cognitif

Plusieurs études présentées à la CROI, dont trois ont été réalisées en France, sont venues confirmer la résurgence actuelle de l'impact du VIH sur le fonctionnement cognitif.

Igor Grant, directeur du HIV Neurobehavioral Research Center (Université of Californie à San Diego) a exposé les résultats d'une importante étude observationnelle réalisée sur 1 555 PVV issus de la cohorte CHARTER². Les participants d'un âge moyen de 43 ans étaient en majorité des hommes (77 %) « non-caucasiens » (61 %). Un nadir CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ était noté chez 63 % d'entre eux. Au moment de l'évaluation cognitive, 71 % des sujets étaient sous HAART. Un HAART antérieur avait été interrompu chez 14 %, et les 15 % restants n'en avaient jamais pris. Les CD4 étaient en moyenne à 420 cellules/mm³ (dont 83 % au-dessus de 200 cellules/mm³), et 41 % des sujets avaient une charge virale plasmatique indétectable au seuil de 50 copies/mm³. Malgré cette proportion élevée d'exposition à un traitement antirétroviral efficace, une majorité (53 %) de sujets présentait des performances neuropsychologiques inférieures à celles de sujets contrôles. Le déficit était sévère chez 2 % des participants, modéré chez 30 % et léger chez 21 %. Parmi ceux dont la performance cognitive globale était

1 - Antinori A, Arendt G, Becker JT et al., « Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders », *Neurology*, 2007, 69, 1789-99

2 - Heaton, abstract 154

2009

altérée, plus de la moitié avaient des résultats médiocres sur des tâches d'apprentissage et de rappel, de mémoire de travail et de fonctionnement exécutif. Les auteurs de cette étude ont recherché avec soin la notion de comorbidités dont la présence pouvait avoir un retentissement sur le fonctionnement cognitif, comme les antécédents de traumatisme crânio-encéphalique grave ou d'épilepsie sévère ou pharmaco-résistante, la coexistence d'une affection psychiatrique, ou encore d'un mésusage antérieur ou en cours de substances addictives. Cette éventualité a été exclue chez 85 % des sujets, mais dans ce groupe, 47 % présentaient néanmoins une déficience neurocognitive (comparativement à 84 % parmi les 239 dont la performance était sévèrement altérée par au moins une comorbidité). Ce déficit neurocognitif était associé à un plus faible nadir CD4, à une charge virale détectable dans le sang et à l'utilisation d'un traitement antirétroviral. Les individus dont les CD4 n'étaient jamais descendus en dessous de 200 cellules/mm³ et dont la charge virale plasmatique actuelle était indétectable à 50 copies/mm³ avaient de meilleures performances que les autres, suggérant qu'un traitement antirétroviral précoce et efficace pourrait prévenir ou améliorer les TNC liés au VIH.

Des résultats préliminaires de l'étude COGLOC, qui se propose d'évaluer transversalement les fonctions cognitives et locomotrices chez 500 PVV participants à la Cohorte Aquitaine (ANRS CO3), ont été présentés par Fabrice Bonnet³. À ce stade, 230 sujets (dont 78 % d'hommes), âgés de 46 ans en médiane, ont été évalués sur le plan cognitif. Un nadir CD4 inférieur à 200 cell/mm³ était noté chez 46 % d'entre eux et 88 % étaient sous traitement antirétroviral. Malgré une bonne efficacité virologique (charge virale inférieure à 50 copies/mm³ chez 80 %) et immunologique (derniers CD4 supérieurs à 500/mm³ en médiane), un déficit cognitif a pu être identifié chez 55 patients (24 %) selon les critères HAND, incluant 9 % avec un DNA et 15 % avec un TNL. En analyse multivariée, la présence d'une atteinte cognitive était associée à un âge plus élevé (augmentation du risque de 8 % pour chaque année supplémentaire), au stade sida (risque multiplié par 2,4) et à la présence d'un antigène HBs (risque multi-

plié par 4,0), ainsi qu'à un faible niveau d'éducation et à une inactivité professionnelle.

Une analyse intermédiaire de l'étude Neuradapt issue de la cohorte niçoise a été présentée par Mattéo Vassallo⁴. Un diagnostic de TNC a pu être établi, selon les critères HAND, chez 23 % des 158 premiers sujets testés incluant 12 % de DNA, 8 % de TCL et 3 % de DAV. De plus, un déficit constaté dans un seul domaine cognitif était trouvé chez 42 % des patients de la cohorte, bien que les sujets participant à cette étude, âgés en moyenne de 44 ans et en majorité des hommes (79 %), soient pour la plupart sous HAART (86 %) avec une charge virale plasmatique < 40 copies/mm³ chez 54 % et des CD4 en moyenne à 558 cell/mm³. En analyse multivariée, seule la coinfection VHC, trouvée chez 22 % des sujets, est un facteur de risque indépendant d'altération de la performance neuropsychologique. L'impact de l'infection par VHC sur les fonctions cognitives, notamment au cours de la coinfection, est une donnée récente qui n'apparaît pas liée au contexte d'addiction aux substances psychotropes^{5,6}.

La cohorte Sigma a été constituée pour évaluer l'impact du VIH et des traitements antirétroviraux chez les patients de la file active de l'hôpital Bicêtre âgés de 60 ans ou plus. Neurosigma en est une sous-étude dont le but est de décrire dans cette population les troubles neurocognitifs à l'aide d'une évaluation cognitive brève (Test des 5 mots, Mini-Mental Test, Trail Making Test A et B et Digit Symbol de la WAIS) et d'en apprécier la prévalence et les facteurs associés. Les résultats présentés⁷ concernaient les 37 premiers patients évalués (73 % d'hommes, âge médian 67 ans). La charge virale plasmatique était indétectable au-dessous de 50 copies/mm³ chez les 36 patients qui recevaient un HAART avec une durée médiane d'indétectabilité de 44 mois. Le nadir CD4 avait une médiane de 207 cell/mm³ pour un taux médian actuel de CD4 à 519 cell/mm³. Malgré ces bons résultats immuno-virologiques, près de la moitié des patients (18/37, 49 %) présentaient un TNC selon les critères HAND (18 % DNA, 18 % TCL et 11 % DAV) avec un déficit de type sous-cortical prédominant. Une proportion importante

L'impact de l'infection par VHC sur les fonctions cognitives, notamment au cours de la coinfection, est une donnée récente qui n'apparaît pas liée au contexte d'addiction aux substances psychotropes

3 - Bonnet F, abstract 474

4 - Vassallo M, abstract 464

5 - Heaton RK, Cysique LA, Jin H et al., « Neurobehavioral effects of human immunodeficiency virus infection among former plasma donors in rural China », *J Neurovirol*, 2008, 7, 1-14

6 - Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E et al., « Pathogenesis of Hepatitis C Virus Coinfection in the Brains of Patients Infected with HIV », *J Infect Dis*, 2007, 196, 361-70

7 - Dulioust, abstract 459

8 - Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR et al., « Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms », *AIDS*, 2004, 18 (suppl 1), S79-S86

9 - McCutchan, abstract 458

10 - Heaton, abstract 154

11 - Kallianpur, Abstract 460

12 - Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM et al., « Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline », *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 15647-52

13 - Ances, abstract 157

(68 %) des participants avait également des facteurs de risque vasculaire, incluant hypertension artérielle (49 %), dyslipidémies (30 %) ou diabète (22 %); de plus, 22 % présentaient un tabagisme actif. Compte tenu de la haute prévalence des facteurs de risque vasculaire dans cette population âgée de faible effectif, aucune association n'a pu être observée avec une atteinte des performances cognitives.

Ce lien entre âge plus élevé et altération des performances cognitives confirme les observations antérieures⁸. Une des conséquences de l'amélioration de la survie sous traitement antirétroviral est l'accroissement de la population vivant avec le VIH depuis de nombreuses années. Comme ce groupe dépasse progressivement la cinquantaine, le risque de troubles cognitifs pourrait y être sensiblement plus élevé que dans la population générale. Plusieurs mécanismes pourraient influencer négativement sur le vieillissement cérébral dans le contexte d'une infection cérébrale chronique par le VIH : accélération du processus de neurodégénérescence survenant au cours du vieillissement normal, accumulation de protéines anormales (amyloïde, tau) comme au cours de la maladie d'Alzheimer, ou encore complications de la maladie cérébro-vasculaire en lien avec les troubles métaboliques (insulino-résistance et dyslipidémies).

Le rôle de ces anomalies métaboliques a également été examiné chez 145 sujets de la cohorte CHARTER⁹. Dans ce sous-groupe, les 45 patients (31 %) qui présentaient un TNC, avaient également un indice de masse corporelle plus élevé (27 vs 25, $p = 0,07$), un taux de cholestérol-HDL plus bas (43 vs 50 mg/dL, $p = 0,05$), une augmentation des triglycérides (184 vs 136 mg/dL, $p = 0,03$) et une plus grande prévalence du diabète sucré de type II (17 % vs 4 % respectivement, $p = 0,01$). Cependant, les taux de glucose à jeun, l'insulinémie et la mesure de la résistance à l'insuline étaient semblables dans les deux groupes. En analyse multivariée, seul le diabète sucré était associé à une moins bonne performance neuropsychologique (OR = 7,6, $p < 0,01$).

Des anomalies identifiées en imagerie cérébrale

Chez les PVV, des anomalies peuvent être identifiées en imagerie par résonance magnétique :

atrophie de la substance grise, anomalies de la substance blanche en imagerie morphologique, bas niveau métabolique en Spectroscopie par résonance magnétique (SRM), baisse du débit sanguin cérébral en imagerie fonctionnelle. Dans une sous-étude de la cohorte CHARTER, des mesures morphométriques ont montré qu'une réduction de volume de la substance grise (corticale et sous-corticale) et une augmentation de volume de la substance blanche étaient associées à une altération de la performance neuropsychologique¹⁰. L'analyse volumétrique du corps calleux à l'aide de séquences pondérées en T1 sur une IRM 3 Tesla permet d'apprécier finement l'atteinte de la substance blanche. Les sujets infectés par le VIH et porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E ont une atrophie plus marquée du corps calleux que les sujets infectés par le VIH non porteurs de cet allèle, et d'autant plus que leur nadir CD4 est bas¹¹. Chez ces patients, l'atrophie du corps calleux (et notamment de sa partie postérieure (splenium)) est associée à une altération de la mémoire non-verbale et des fonctions visuospatiales. Ces résultats confirment qu'à l'heure actuelle l'infection chronique à VIH est associée à une raréfaction tant de la substance grise que de la substance blanche¹².

L'évaluation du débit sanguin cérébral par l'IRM fonctionnelle 3 Tesla permet d'apprécier l'impact du vieillissement au cours de l'infection chronique à VIH. Dans une cohorte constituée de 18 PVV et de 17 témoins séronégatifs répartis en 2 groupes d'âge (< 35 ans et > 50 ans), la diminution du débit sanguin cérébral est associée au statut VIH et à un âge plus élevé. Dans cette étude, les PVV ont un débit sanguin cérébral similaire à celui de sujets non-infectés mais plus âgés d'au moins 15 ans¹³.

De tels résultats pourraient avoir des implications importantes dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH, compte-tenu de la part croissante de ceux qui sont âgés de plus de 50 ans. Toutefois, les apports de la neuroimagerie non invasive ne peuvent pas encore être intégrés dans les recommandations cliniques pour étayer le diagnostic de TNC liés au VIH, en raison du coût élevé et de la disponibilité limitée de la plupart de ces techniques.

Traitement antirétroviral et système nerveux

L'impossibilité de mesurer directement chez l'homme la concentration intracérébrale des antirétroviraux et l'absence de données pharmacocinétiques dans le LCR pour de nombreux médicaments antirétroviraux restent un facteur limitant pour apprécier l'efficacité des antirétroviraux dans le compartiment cérébral. Depuis quelques années, cette question de la pénétration intracérébrale des antirétroviraux est au centre des préoccupations. Le groupe CHARTER a modélisé une classification des molécules antirétrovirales, basée sur une évaluation hiérarchisée prenant en compte leur efficacité clinique sur les atteintes du SNC et/ou virologique dans le LCR, leurs propriétés pharmacologiques (quotient inhibiteur dans le LCR) et en dernier lieu leurs propriétés physico-chimiques. Trois niveaux de pénétration et d'efficacité des antirétroviraux dans le compartiment cérébral ont été définis, ce qui permet de déterminer le score de pénétration – efficacité intracérébrale (CNS Penetration Effectiveness score) d'une combinaison comme la somme des scores individuels de chaque molécule en faisant partie ¹⁴. Plusieurs travaux récents ont montré que l'utilisation de molécules à plus haut niveau de pénétration dans le SNC était associée à une plus grande réduction de la charge virale VIH dans le LCR ¹⁴ et à une amélioration des performances neuropsychologiques ¹⁵. Anna Canestri ¹⁶ a rapporté les cas de dix patients ayant présenté *de novo* une symptomatologie neurologique aiguë ou subaiguë (déficience neurocognitive, symptômes psychotiques, méningite, cérébellite) sous HAART stable depuis 14 mois en médiane. Malgré une charge virale VIH inférieure à 500 copies/mm³ dans le plasma chez tous les patients et indétectable chez sept d'entre eux, la charge virale était en moyenne de 952 copies/mm³ dans le LCR et supérieure d'au moins 1 log₁₀ copies/mm³ par rapport à celle du sang. Le traitement antirétroviral a été modifié sur la base de tests de résistance réalisés sur les souches VIH du LCR ainsi que sur les estimations du taux de pénétration intracérébrale des antirétroviraux à partir du score CPE. Ces modifications ont abouti à une amélioration clinique chez tous les patients et à

une baisse de la charge virale du LCR en dessous du seuil de détection chez sept d'entre eux. S'il subsiste quelques limites méthodologiques (hétérogénéité des troubles neurologiques rapportés, absence d'évaluation neuropsychologique et de critères cliniques permettant d'apprécier l'évolution), ces données sont importantes car elles valident l'existence d'échec cérébral du traitement antirétroviral et mettent en avant une approche clinique permettant d'améliorer l'efficacité du traitement dans un tel cas.

Dans une autre sous-étude de la cohorte CHARTER, une technique ultrasensible d'amplification a été utilisée pour mesurer la charge virale VIH dans le LCR chez 300 patients dont les niveaux de charge virale, mesurés à l'aide d'un test commercial, étaient inférieurs à 50 copies/mm³ dans le plasma et le LCR ¹⁷. Les 122 (41 %) patients dont la charge virale du LCR était située entre 2 et 50 copies/mm³, sont plus nombreux à prendre des HAART dont le niveau de pénétration dans le SNC est moins bon (estimé par un score CPE < 1,5) que ceux dont la charge virale était inférieure à 2 copies/mm³ (64 % vs 51 %, respectivement; OR = 1,7; p = 0,03). Ce test de charge virale ultrasensible a aussi été effectué dans le plasma de 100 de ces 122 patients. Chez 26 % d'entre eux, la charge virale n'était pas détectable dans le sang, alors qu'elle l'était dans le LCR. Il est intéressant de noter que les performances cognitives étaient moins bonnes dans ce sous-groupe (d = 0,71, p = 0,006) que dans le sous-groupe de patients dont la charge virale était détectable dans les deux compartiments. Ces résultats suggèrent qu'une forte proportion des personnes sous HAART a un faible niveau de réplication VIH détectable dans le LCR, une réplication associée à une moins bonne pénétration cérébrale des antirétroviraux et à de moins bonnes performances cognitives. De plus, ces résultats confirment l'intérêt clinique des dosages ultrasensibles de la charge virale. L'évaluation des concentrations d'efavirenz dans le LCR s'avère délicate et les résultats d'études antérieures restaient contradictoires : une première étude concluait sur de faibles niveaux d'efavirenz dans le LCR, et dans l'autre,

Depuis quelques années, cette question de la pénétration intracérébrale des antirétroviraux est au centre des préoccupations

14 - Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E et al., « Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System », Arch Neurol, 2008, 65(1), 65-70

15 - Marra CM, Zhao Y, Clifford DB et al., « Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance », AIDS, 2009 (sous presse)

16 - Canestri A, abstract 484a

17 - Letendre, abstract 484b

18 - Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M et al., « Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy », J Infect Dis, 1999, 180, 862-4

19 - Antinori A, Perno CF, Giancola ML et al., « Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma », Clin Infect Dis, 2005, 41, 1787-93

20 - Best, abstract 702

21 - Spudich, abstract 469

22 - Zhang, abstract 448

la molécule n'était pas détectable^{18,19}. Dans une étude « ancillaire » de CHARTER²⁰, les auteurs sont parvenus à améliorer la sensibilité du dosage de l'efavirenz en recourant à une autre technique d'extraction. Ils ont constaté que la concentration d'efavirenz n'était que de 0,5 % par rapport à celle du sang mais qu'elle dépassait le niveau de la CI50 (concentration inhibitrice médiane) dans la plupart des 80 LCR testés. Sur le même poster, l'emtricitabine s'avère beaucoup plus facile à détecter dans le LCR, où sa concentration atteint 43 % de celle dans le sang et dépasse la CI50 sur l'ensemble des 21 LCR testés. Ces résultats expliquent probablement la non-concordance des précédentes publications sur les concentrations d'efavirenz dans le LCR et identifient l'emtricitabine comme un excellent choix pour contrôler le VIH dans le système nerveux.

Les antagonistes du CCR5 interfèrent avec l'utilisation par le VIH de ce corécepteur pour entrer dans sa cellule-cible. L'une des molécules de cette nouvelle classe est déjà disponible (maraviroc) et une autre est en cours de développement (vicriviroc). Leurs caractéristiques physico-chimiques font penser qu'elles peuvent pénétrer dans le SNC à des concentrations thérapeutiques. Les souches VIH qui infectent les macrophages et les cellules microgliales, les deux types cellulaires où se réplique principalement le virus dans le cerveau, sont plus susceptibles d'utiliser CCR5 que CXCR4 (l'autre corécepteur du VIH). Cet usage préférentiel de CCR5 par les souches cérébrales combiné avec la bonne pénétration intracérébrale des antagonistes de CCR5 pourrait contribuer à faire de cette classe de médicaments une option thérapeutique importante en cas d'atteinte du SNC. Le tropisme pour l'utilisation du corécepteur a été évalué à l'aide d'un test commercial chez 18 sujets porteurs d'une infection chronique par le VIH²¹. L'utilisation de CCR5 est similaire que le VIH provienne du sang ou du LCR, mais quand CXCR4 est utilisée par le virus, son implication est moindre pour les souches dérivées du LCR que pour celles dérivées du sang ($p = 0,022$). De plus, la capacité répliquative des souches sanguines est estimée à un niveau plus élevé que celle des souches dérivées du LCR ($p = 0,0017$). Ces différences

en termes de tropisme CCR5 et de capacité répliquative témoignent de la compartimentalisation virale observée au cours de l'infection chronique et suggèrent que les antagonistes du CCR5 pourraient conserver une activité dans le SNC, même si celle-ci est devenue limitée dans le sang.

Alors que de récentes études de cohortes montrent qu'un nombre important de PVV présente un déficit cognitif léger à modéré malgré une bonne réponse immunovirologique au traitement antirétroviral, le développement d'agents capables de protéger le cerveau en présence d'une réplication VIH de bas grade et d'une réponse immunitaire locale délétère devient un objectif de premier plan. Les inhibiteurs d'attachement du VIH induisent une altération de la conformation de la protéine virale Env, qui empêche sa liaison avec le récepteur CD4+. Ces inhibiteurs d'attachement pourraient empêcher la toxicité neuronale induite par le contact direct avec Env dans une lignée de neurones SH-SY5Y, contrairement aux inhibiteurs de CCR5 ou à l'inhibiteur de fusion enfuvirtide, qui n'offriraient pas le même neuroprotection²². Dans cette étude, une inhibition de la fixation de l'annexine V, un marqueur d'apoptose neuronale, a été observée sous inhibiteur d'attachement. Ces résultats prometteurs doivent maintenant être confirmés dans des cultures tissulaires de neurones humains et dans un modèle animal.

Neuropathies périphériques associées au VIH

La généralisation des HAART a eu un impact majeur sur l'évolution actuelle de l'épidémie VIH/sida, notamment dans les pays du Nord, mais a-t-elle modifié la fréquence et la gravité des polyneuropathies sensitives distales (PNSD) chez les PVV ? Pour apprécier cette évolution, il faut tenir compte des effets de la restauration immunitaire mais aussi du vieillissement ainsi que de la diminution du recours aux analogues dideoxynucléosidiques (AD) neurotoxiques comme la stavudine et la didanosine. Une étude observationnelle prospective de la cohorte CHARTER, réalisée sur six sites aux États-Unis, a inclus 1 539 personnes infectées par le VIH dont 71 % recevaient un traitement

antirétroviral au moment de l'évaluation²³. Au moins un signe clinique de PNSD a été trouvé chez 57 % des patients et 28 % d'entre eux avaient deux signes ou plus. Parmi ceux qui avaient au moins un signe, 335 (38 %) se plaignaient de douleur neuropathique, ce qui était significativement associé à une diminution de la qualité de vie mesurée par le MOS-VIH. Les facteurs de risque indépendamment associés à une PNSD étaient l'âge, un nadir CD4 plus bas, la prise actuelle d'un traitement antirétroviral, la prise antérieure d'AD neurotoxiques et une histoire d'abus ou de dépendance aux opiacés. La prise antérieure d'AD neurotoxiques et un nadir CD4 bas étaient prédictifs de l'existence d'une douleur neuropathique.

Cette prévalence élevée de PNSD chez des PVV pour la plupart sous traitement antirétroviral est renforcée par une étude réalisée dans la cohorte ALLRT (AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials). Dans cette étude, 2 135 sujets initialement naïfs d'antirétroviraux ont été observés longitudinalement pendant une période de sept ans à partir de l'introduction d'un traitement antirétroviral²⁴. À 48 semaines de traitement, une charge virale indétectable était notée chez environ 59 % d'entre eux, dont 29,5 % avaient au moins un signe clinique de neuropathie. La fréquence des signes de neuropathie atteignait 41 % chez ceux qui étaient contrôlés virologiquement à sept ans, bien que le recours aux AD neurotoxiques ait diminué au cours de la période d'observation. Les facteurs de risque associés à une PNSD identifiés dans un modèle multivarié sont un âge plus élevé (OR = 1,89), la prise d'analogues dideoxynucléosidiques au cours de la période d'observation (OR = 1,51), une charge virale plasmatique initiale plus élevée (OR = 1,13).

Introduction précoce du traitement

Ces deux études de cohorte s'accordent pour montrer que les PNSD restent fréquentes et qu'elles sont associées à un âge plus élevé et à la prise d'AD neurotoxiques. La forte association des PNSD avec une immunodépression plus avancée, même parmi ceux en succès virologique sous HAART, suggère qu'une introduction précoce du traitement antirétroviral pour-

rait protéger les patients de la survenue d'une neuropathie et améliorer leur qualité de vie. Certains polymorphismes génétiques pourraient augmenter la probabilité de développer une neuropathie douloureuse en cas de prise d'AD neurotoxiques. Dans la mesure où l'utilisation de la stavudine et la didanosine se poursuit dans les pays à ressources limitées, l'identification de ces polymorphismes pourrait être particulièrement importante en Afrique subsaharienne, en Inde ou ailleurs dans les pays du Sud. Une analyse du risque génétique vis-à-vis de la survenue d'une neuropathie symptomatique a été réalisée dans un groupe de sujets noirs non-hispaniques exposés soit à zidovudine/lamivudine soit stavudine/didanosine dans le cadre de l'essai ACTG 384²⁵. La région codante de l'ADN mitochondrial chez chaque participant a été séquencée, et les sous-haplogroupes ont été déterminés sur la base d'algorithmes publiés. Une neuropathie périphérique était plus susceptible de se développer chez les individus du sous-haplogroupe africain L1c (9/16 patients, soit 56 %) que chez ceux des autres sous-haplogroupes (42/140 patients, soit 30 %, p = 0,048). L'âge (7 % par année supplémentaire), la randomisation pour l'association stavudine/didanosine (OR = 6,00) et l'appartenance au sous-haplogroupe L1c (OR = 3,68) étaient indépendamment associés à la survenue d'un PNSD symptomatique, après ajustement sur le sexe et le taux de CD4 et la charge virale plasmatique préthérapeutiques.

L'expression clinique de la PNSD est plus fréquente au niveau des membres inférieurs que des membres supérieurs en raison de la plus grande vulnérabilité des fibres les plus longues. Ainsi les PNSD pourraient être plus fréquentes chez les sujets de grande taille que chez ceux de petite taille. Cette hypothèse a été explorée dans une cohorte regroupant 100 Australiens, 98 Malaisiens et 96 Indonésiens tous initialement indemnes de PNSD et recevant tous un traitement antirétroviral²⁶. Outre l'exposition à la stavudine, un âge plus élevé et une taille plus grande étaient associés de façon indépendante avec le risque de survenue *de novo* d'une PNSD. Le risque de PNSD évalué à 20 % chez les sujets jeunes de petite taille augmentait à 33 % chez les sujets jeunes de grande

23 - Ellis, abstract 461

24 - Evans, abstract 462

25 - Canter, abstract 160

26 - Cherry, abstract 161

Retrouver également sur vih.org notre dossier « Vieillir avec le VIH »



taille, à 38 % chez les sujets plus âgés de petite taille, et à 66 % chez les sujets âgés de plus de 40 ans de taille supérieure à 170 cm ayant reçu de la stavudine. Ces résultats suggèrent que, dans les pays à ressources limitées, les sujets âgés de grande taille devraient recevoir en priorité des traitements antirétroviraux ne contenant pas de stavudine.

Certains composants du syndrome métabolique sont connus pour augmenter le risque de PNSD mais le niveau de ce risque en cas de syndrome métabolique chez les individus sous traitement antirétroviral n'avait jamais été évalué. Dans un sous-groupe de 130 patients issus de la cohorte CHARTER²⁷, le diagnostic de syndrome métabolique était défini par la présence de trois ou plus parmi les cinq critères suivants : (1) haut indice de masse corporelle (IMC > 30 kg/m²), (2) hypertriglycéridémie ≥ 150 mg/dL, (3) HDL Cholestérol < 40 mg/dL pour les hommes et < 50 mg/dL pour les femmes, (4) hypertension artérielle (systolique ≥ 130 mm Hg, diastolique ≥ 85 mm Hg) ou prise d'un traitement antihypertenseur, (5) hyperglycémie à jeun ≥ 110 mg/dL ou de prise de médicaments antidiabétiques. Bien que les critères de syndrome métabolique étaient présents chez près d'un tiers des participants et que plus de la moitié avaient une PNSD, il n'existait pas d'association entre ces deux troubles. Parmi les composants du syndrome métabolique, seule l'hypertriglycéridémie était associée à la PNSD.

Neurotoxicité des analogues dideoxynucléosidiques

Les PNSD liées à la neurotoxicité des AD neurotoxiques résultent probablement d'un dysfonctionnement mitochondrial. Ces molécules sont de moins en moins utilisées en Amérique du Nord et en Europe, où des alternatives sont disponibles, mais elles sont encore largement prescrites dans les pays à ressources limitées en raison du faible coût des versions génériques qui y sont disponibles. L'ubiquinone ou coenzyme Q10 (CoQ10) pourrait avoir un effet neuroprotecteur vis-à-vis des PNSD associées aux AD neurotoxiques²⁸. Le CoQ10 est un composant de la chaîne respiratoire dans les mitochondries et participe à la production aérobie de l'énergie utilisable par la cellule sous forme

d'ATP. Les auteurs ont testé dans un modèle *in vitro* la neurotoxicité des AD sur des ganglions rachidiens de fœtus de rat en présence ou non de CoQ10. Une préservation relative de la croissance des neurites a été observée dans les échantillons sous CoQ10. De plus, le CoQ10 n'a pas interféré avec l'activité antivirale des AD. Ces résultats permettent d'envisager de poursuivre des études avec le CoQ10 ou des composés dérivés dans la prise en charge des patients à risque de neuropathies induites par les analogues dideoxynucléosidiques.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

L'intérêt pour la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a augmenté depuis que cette infection opportuniste a été identifiée chez des immunodéprimés non infectés par le VIH mais traités par des immunomodulateurs comme le natalizumab, un inhibiteur de l'intégrine qui réduit la migration des cellules immunitaires activées dans le SNC. L'infection à virus JC (VJC), l'agent causal de la LEMP, est très répandue dans le monde entier, et la réactivation du virus dans un contexte d'immunosuppression peut entraîner une LEMP.

Chez les PVV, la susceptibilité à la LEMP reste mal comprise. Bien que les traitements antirétroviraux aient amélioré le pronostic de la LEMP chez les PVV, une majorité de patients continuent à se dégrader neurologiquement et finissent par mourir. Afin de mieux comprendre les différences interindividuelles observées en termes de survie chez les personnes atteintes de LEMP, une évaluation de l'immunité cellulaire T et humorale anti-VJC a été réalisée chez 29 individus atteints de LEMP dans la Cohorte VIH Suisse à partir de prélèvements congelés (cellules et plasma) réalisés avant et après le diagnostic de LEMP²⁹. Dix-huit patients ont survécu au-delà d'un an et 11 moins d'un an. Une plus longue durée de survie était associée à des réponses cellulaires T et humorales anti-VJC plus fortes avant le début de la LEMP comparativement aux mêmes réponses, soit chez les patients dont la durée de survie a été plus courte ou chez des PVV appariés sur le taux de CD4 et n'ayant pas eu de LEMP. - Jacques

Gasnault

9
0
2
1
0
C
R
O

27 - Ances,
abstract 463

28 - Cherry,
abstract 447

29 - Khanna,
abstract 794