

# 7

## Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux

### ANOMALIES DE LA RÉPARTITION DES GRAISSES

Au cours de ces dernières années, des progrès importants dans la compréhension des mécanismes conduisant aux anomalies de la répartition des graisses chez les patients sous traitements antirétroviraux ont permis de mieux identifier les choix thérapeutiques qui permettent soit de prendre en charge ces anomalies, soit de les prévenir.

#### Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie

Les anomalies de la répartition des graisses, ou lipodystrophie, doivent être suspectées devant une ou des transformations morphologiques observées sous traitement antirétroviral indépendamment d'une variation du poids corporel.

Deux présentations cliniques sont à distinguer :

- une fonte adipeuse, ou lipo-atrophie, située plus volontiers au niveau du visage (aspect émacié caractéristique), des fesses et des membres avec visualisation anormale des veines ;
- une accumulation du tissu adipeux, ou lipohypertrophie, essentiellement au niveau du tronc avec une augmentation du tissu graisseux intra-abdominal, une augmentation du volume des seins, du cou et de la région cervicale (bosse de bison).

Les deux formes coexistent fréquemment chez un même patient et sont souvent associées à des troubles lipidiques et glucidiques.

L'examen clinique est essentiel pour évaluer ces anomalies :

- la mesure du poids, du tour de taille, du tour de hanches ainsi que du tour de poitrine, sont les seules mesures accessibles facilement en pratique. Ces mesures doivent être réalisées avant l'introduction de toute thérapeutique antirétrovirale, puis à intervalles réguliers (une fois/an) sous traitement (Ala) ;
- la quantification du tissu adipeux est possible mais réservée en pratique aux essais thérapeutiques. Le DEXA-scan permet une évaluation quantitative de la répartition segmentaire de la masse grasse et de la masse maigre. L'évaluation de la répartition des graisses au niveau abdominal (surfaces de tissu adipeux sous-cutané et viscéral) requiert la réalisation d'une coupe de scanner en L4.

#### Épidémiologie

La prévalence de la lipodystrophie a notablement diminué au cours de ces dernières années. Chez les patients de la cohorte Suisse, ayant débuté un traitement antirétroviral

entre 2003 et 2006, celle-ci est significativement plus faible comparé à ceux traités dans la période 2000-2002 [1]. Cette situation correspond à l'abandon de molécules les plus délétères sur le tissu adipeux, comme la stavudine et la zidovudine, et à une prescription plus large d'abacavir et de ténofovir.

## Physiopathologie de la lipodystrophie

Parmi les nombreux facteurs favorisant l'apparition d'une lipodystrophie, le traitement antirétroviral (INTI et IP) joue un rôle primordial. Les INTI, en particulier les dérivés thymidiniques (stavudine, zidovudine), ont une action directe sur la mitochondrie en inhibant la polymérase  $\gamma$ . Ils diminuent l'ADN mitochondrial et l'expression des protéines de la chaîne respiratoire et augmentent la production de dérivés réactifs de l'oxygène [3]. La stavudine et la zidovudine induisent une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes. Elles agissent sur la différenciation adipocytaire et sont impliquées dans l'activation de production de cytokines pro-inflammatoires. Certains IP sont également associés à une altération de la différenciation adipocytaire, un stress oxydant et la production de cytokines pro-inflammatoires [3, 4].

## Prise en charge d'une lipodystrophie

Devant un patient présentant une lipodystrophie, le médecin devra reprendre l'historique de la maladie VIH et des antirétroviraux (efficacité, toxicité), évaluer l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires en lien avec une diététicienne, faire le point sur le risque cardiovasculaire et dépister d'éventuelles anomalies métaboliques lipidiques et glucidiques.

### *Prise en charge d'une lipo-atrophie*

Trois types d'interventions peuvent être distingués.

#### *Modification du traitement antirétroviral*

La stavudine et la zidovudine doivent être interrompues et remplacées par un INTI moins toxique (ténofovir, abacavir) (Ala) [5]. Un traitement sans INTI peut être proposé. Deux études ont démontré le bénéfice d'un traitement comportant INNTI + IP/r chez des patients en succès virologique [6, 7] (Ala). Ce type d'association devra tenir compte de l'historique du traitement antirétroviral, des échecs et des résistances éventuelles. Toute modification du traitement antirétroviral doit conduire à une réévaluation de la charge virale plasmatique dans le mois qui suit le changement.

L'utilisation des nouvelles classes thérapeutiques (antagoniste du CCR5, inhibiteur d'intégrase) ne peut être recommandée en l'absence de données de l'impact de ces molécules sur le tissu adipeux. En revanche, ces nouvelles molécules doivent être évaluées dans le cadre d'essais cliniques à venir.

#### *Intervention au niveau du visage*

Lorsqu'elle est marquée, la lipo-atrophie a un retentissement psychologique important sur les patients. Il est donc possible de proposer une intervention au niveau du visage en complément de la modification du traitement antirétroviral. Certaines techniques sont chirurgicales et d'autres peuvent être effectuées en cabinet de ville

- *Produits de comblement.* Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques de produits plus ou moins résorbables provoquant une néocollagénose. Les produits résorbables nécessitent des injections itératives à intervalles réguliers de trois mois à un an ou plus en fonction des produits utilisés :

– *acide polylactique*. Résorbable lentement et immunologiquement inerte, l'acide polylactique (New-Fill®) est très largement utilisé en chirurgie orthopédique et maxillofaciale ainsi que dans la correction des rides et cicatrices. Son mécanisme d'action repose sur une augmentation de la production de collagène par stimulation de la formation de fibroblastes et augmentation de la fibrose. L'efficacité du New-Fill® dans la lipo-atrophie des patients VIH a été bien démontrée [8]. La durée de l'efficacité du traitement peut être estimée entre 1 et 3 ans. Des nodules sous-cutanés, non visibles, mais palpables sont possibles. Le New-Fill® stimulant aussi la fibrose du tissu, il est préférable de choisir un autre produit en cas de dermabrasion antérieure ou de traitement par Roaccutane® pour l'acné. Sur des lipo-atrophies profondes et anciennes, le New-Fill® n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si aucun bénéfice substantiel n'est noté après une série de cinq injections. Le produit et l'injection sont pris en charge à 100 p. 100 par l'assurance maladie dans cette indication ;

– *acide hyaluronique*. C'est un polysaccharide, composant de la matrice extracellulaire du derme. Bien toléré, il possède de fortes propriétés volumatrices mais sa résorption est rapide (quelques mois). Le Restylane SubQ® est une nouvelle forme, plus stable et plus durable (de 10 à 18 mois), utilisée en esthétique pour combler les sillons profonds ;

– *gel de polyacrylamide* [9]. Le gel de polyacrylamide (Eutrophill®) agit comme un substitut temporaire de la matrice extracellulaire et se dégrade progressivement sur environ 5 ans. Un essai clinique de l'ANRS est en cours, comparant la tolérance et l'efficacité de l'Eutrophill® versus New-Fill® ;

– *hydroxylapatite de calcium*. L'hydroxylapatite de calcium (Radiess®) synthétique vient d'être approuvé pour la lipo-atrophie faciale liée au VIH aux États-Unis, mais il y a peu de recul en France dans cette indication (<http://www.fda.gov/oashi/aids/listserve/archive.html>) ;

– *gel d'alkylimide*. Le BioAlcamid® est un gel d'alkylimide non résorbable. Il est injecté sous le derme. C'est une endoprothèse injectable qui permet d'apporter des volumes moyens à importants pour combler des lipo-atrophies profondes en une seule séance, avec un résultat visible immédiatement. Une membrane souple et stable de 0,02 mm d'épaisseur (l'encapsulation périprothétique) se forme autour du gel. Le recul sur ce produit en France est de 4 ans. Son effet semble permanent. L'administration de ce produit nécessite un geste chirurgical car l'aiguille d'injection est assez grosse (trocart). Le BioAlcamid® a l'avantage d'être extractible en cas de correction excessive.

Le coût est d'environ 1 200 euros pour une lipo-atrophie moyenne, à la charge du patient. Dans la lipo-atrophie sévère des fesses, la position assise est intenable, source de souffrances et de handicap fonctionnel. Le BioAlcamid® permet de restaurer les pertes de volume, quelle que soit leur importance au niveau des fesses, mais n'est pas pris en charge par l'assurance maladie, avec un coût global supérieur à 15 000 euros. Les prothèses de fesses peuvent aussi être utilisées si une augmentation importante de volume est nécessaire, mais leur implantation latérale ne permet pas de traiter les creux internes et inférieurs. Une demande spécifique motivée doit être effectuée auprès de la CPAM pour obtenir une demande de prise en charge. La lipostructure (injection de graisse) est en cours d'évaluation dans les zones non corrigées par les prothèses. Elle peut être discutée en complément, malgré une résorption possible, et est prise en charge.

• *Chirurgie : autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman*. Le principe est de prélever de la graisse du patient à un endroit où elle est en quantité normale ou excédentaire, le plus souvent au niveau abdominal. Après centrifugation, elle est réinjectée sous la peau des zones atrophiées, dans les joues et/ou les tempes. Cette méthode n'est applicable que si la quantité de graisse prélevable est suffisante et nécessite une anesthésie générale. Cette technique dure au-delà d'un an, sans complications [10]. La graisse peut parfois se résorber en quelques années et une ré-intervention chirurgicale peut être nécessaire. Cet acte est pris en charge dans l'indication spécifique des lipo-atrophies iatrogènes liées au VIH, après accord préalable de l'assurance maladie.

## Traitements médicaux

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt des thiazolidinediones, antidiabétiques oraux ayant un effet sur PPAR- $\gamma$  et donc sur la différenciation adipocytaire. L'étude de Carr et al. [11] réalisée chez 108 patients ne met en évidence aucun bénéfice de la rosiglitazone sur la masse grasse après 48 semaines de traitement. En revanche, dans l'étude LIPIOT ANRS 113, un bénéfice de la pioglitazone est démontré mais seulement lorsque la stavudine n'est pas une composante du traitement [12]. Ces résultats suggèrent que la pioglitazone peut être utile dans le traitement correctif de la lipo-atrophie chez les sujets ne recevant plus de stavudine. Elle peut être proposée en l'absence de contre-indications chez des patients ayant une lipo-atrophie sévère avec un retentissement fonctionnel ou psychologique important, chez qui l'arrêt des analogues de la thymidine ou celui de tous les INTI n'a pas entraîné d'amélioration de la lipo-atrophie (Aia).

## Prise en charge d'une lipohypertrophie

La lipohypertrophie est caractérisée le plus souvent par une accumulation de tissu adipeux dans la région cervicale (bosse de bison) et dans l'abdomen en périviscéral et est souvent associée à une fonte du tissu adipeux périphérique (visage et membres).

La prise en charge de la lipohypertrophie est difficile, souvent peu satisfaisante et associe plusieurs approches :

- la pratique des règles hygiénodiététiques et d'un exercice physique régulier (jogging, marche, natation, gymnastique, etc.) ;
- la modification du traitement antirétroviral au profit d'antirétroviraux moins délétères sur le plan métabolique lorsque la situation virologique le permet (le plus souvent arrêt des IP [Aia]) ;
- l'évaluation et la prise en charge des anomalies métaboliques souvent associées (hyperlipidémie, insulino-résistance).

D'autres traitements peuvent être proposés en cas d'échecs :

- la *chirurgie plastique*. Si l'accumulation de graisse cervicale, mammaire ou abdominale est importante et invalidante, le recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration qui ne concerne que le tissu sous-cutané est possible. Le patient doit être averti du risque de récurrence plus important que dans la population générale. Ce type d'intervention peut être remboursé après une demande d'entente préalable auprès de l'assurance maladie ;
- les *analogues de la GH-RH*. Leur place reste toujours discutée. Une étude récente évaluant un analogue de la GH-RH, la tésamoréline versus placebo, chez 412 patients infectés par le VIH et lipohypertrophiques, a montré une diminution de 15 p. 100 du tissu adipeux viscéral après 26 semaines de traitement sans conséquence sur le métabolisme lipidique (Ala) [13]. Compte tenu de l'absence d'AMM européenne dans cette indication, celle-ci ne peut être recommandée ;
- la *metformine*. Aucune étude n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour justifier une recommandation [14].

# RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET MÉTABOLIQUE

## Données épidémiologiques

À l'heure actuelle, en France, les maladies cardiovasculaires constituent la quatrième cause de décès des patients infectés par le VIH [15]. Le risque de maladies cardiovasculaires et en particulier d'infarctus est plus élevé que dans la population générale [16-18]. Trois raisons principales peuvent expliquer cette différence entre les patients infectés par le VIH et les non infectés :

- une *fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires* chez les patients infectés par le VIH, en particulier le tabagisme [19-21] ;
- l'*exposition aux antirétroviraux* [18] et, en particulier, la durée d'exposition aux IP [22-23]. Cet effet s'explique en partie par les effets métaboliques des antirétroviraux, la dyslipidémie, l'insulino-résistance et le diabète de type 2. Cependant, c'est surtout au début de l'exposition que le risque est augmenté par rapport à celui de patients non infectés par le VIH, ce qui suppose d'autres mécanismes. L'effet de l'exposition aux INNTI n'est pas mis en évidence dans D:A:D, mais la durée d'exposition à cette famille est encore faible dans le travail publié en 2007. Plus récemment, le même groupe a rapporté des résultats mettant en évidence une association entre le risque d'infarctus du myocarde et l'utilisation d'abacavir (RR = 1,90) ou de didanosine (RR = 1,49) [24] pour les patients sous ces molécules, jusqu'à 6 mois après leur arrêt. Ce lien n'est pas expliqué par les facteurs de risque classiques d'infarctus du myocarde. En l'absence de données complémentaires ou d'analyses évaluant le ténofovir, lui aussi souvent administré en relais, il est difficile de trancher sur le caractère causal de l'association abacavir et infarctus du myocarde. Une étude cas-témoin portant sur les facteurs de risque de l'infarctus du myocarde au sein de la FHDH est en cours et devrait apporter des informations complémentaires sur ce point ;
- les *effets propres de l'infection par le VIH*, mis en lumière par les résultats inattendus de l'essai SMART [25]. Cet essai de traitement intermittent fondé sur les CD4 comparé à traitement continu chez 5 742 patients a été interrompu précocement en raison du nombre plus élevé de décès et d'infections opportunistes dans le bras « traitement intermittent » que dans le bras « traitement continu » (*hazard ratio* [HR] = 2,6). Contrairement à ce qui était attendu, le taux d'événements cardiovasculaires a été plus élevé dans le « bras interruption » que dans le bras « maintien » (HR = 1,6), en liaison avec la réplication virale. L'analyse des marqueurs d'inflammation a également mis en évidence l'augmentation des taux d'IL-6 et de D-dimères chez les patients qui arrêtent le traitement et l'association de ces marqueurs avec le risque de maladie cardiovasculaire [26]. Dans l'essai d'interruption STACCATO, il existe une modification des marqueurs d'activation endothéliale (sVCAM, adiponectine, MCP-1, IL-10), associée à la valeur de la charge virale, lors de l'interruption du traitement antirétroviral [27].

Parallèlement, l'athérosclérose carotidienne infraclinique mesurée par l'épaisseur intima-média (IMT) est plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets non infectés et plusieurs études mettent en évidence le rôle possible d'un taux de CD4 bas [28-30]. Dans l'une d'entre elles, la réponse CD8 spécifique anti-CMV expliquait la différence d'IMT entre les patients infectés par le VIH et les patients contrôles [31].

Au total, même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien compris, il apparaît que l'infection par le VIH, d'une part, et le traitement antirétroviral, d'autre part, confèrent au patient un surrisque cardiovasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde.

Des essais cliniques sont nécessaires, en particulier chez les patients naïfs, ainsi que des essais physiopathologiques pour mieux comprendre l'impact du VIH.

## Risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque classiques sont retrouvés chez les patients infectés par le VIH avec la même fréquence que dans la population générale, avec toutefois un tabagisme actif plus important chez les personnes infectées par le VIH (Tableau 7-1).

Les paramètres spécifiques aux patients infectés par le VIH comprennent le VIH lui-même, un traitement par IP depuis plus de 2 ans, l'obésité abdominale, une dyslipidémie

**Tableau 7-1** Facteurs de risque cardiovasculaires selon l'Afssaps (mars 2005)

Âge : homme de 50 ans ou plus ; femme de 60 ans ou plus ou ménopausée
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
Hypertension artérielle permanente traitée ou non
Diabète sucré
HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l (1 mmol/l), quel que soit le sexe
Facteur « protecteur »
HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque

(HDL-hypocholestérolémie, hypertriglycéridémie et augmentation des LDL petites et denses), l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires et des protéines d'adhésion (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, VCAM, ICAM, D-dimères...).

### *Comment mesurer le risque cardiovasculaire ?*

Un score de risque cardiovasculaire se calcule après avoir identifié les facteurs de risque cardiovasculaires connus (voir Tableau 7-1). Tout patient infecté par le VIH est considéré comme à risque cardiovasculaire au moins intermédiaire.

### *Définition des patients à haut risque*

Les patients à haut risque cardiovasculaire sont :

- les sujets ayant déjà présenté une maladie coronaire ou vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ou artériopathie des membres inférieurs > au stade 2) ;
- les patients ayant un diabète de type 2 avec une atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine < 60 ml/min) ou diabétiques avec au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaires, incluant une microalbuminurie > 30 mg/24 h) ;
- les sujets ayant un score de risque de maladie coronaire à 10 ans supérieur à à 20 p. 100.

### *Prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire*

L'objectif principal est d'identifier, en prévention primaire, les patients à plus haut risque de présenter un événement cardiovasculaire en utilisant un traitement ayant démontré son efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population générale (aspirine, hypolipémiants, antihypertenseurs).

- *Prise en charge du sevrage du tabagisme.* Celle-ci doit être une priorité compte tenu de son impact fort sur le risque d'infarctus du myocarde (infarctus du myocarde, réduction du risque de 20 p. 100) et des autres risques de complications (cancers...). Ce sevrage requiert un patient très motivé et peut nécessiter une équipe spécialisée (utilisation de substituts nicotiniques larges, anxiolytiques voire antidépresseurs, soutien psychologique...). Un essai ANRS évaluant différentes stratégies de sevrage est en préparation.

- *(Ré)-apprentissage des règles diététiques.* Au besoin en s'aidant d'une consultation spécialisée diététique. Des supports d'information en direction des patients et des médecins sont disponibles ([mangerbouger.fr](http://mangerbouger.fr), [inpes.sante.fr](http://inpes.sante.fr)).

- *Exercice physique.* L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (30 à 40 min/j, si possible ou 1 heure 3 fois par semaine). Après 50 ans et/ou en cas de facteurs de risque cardiovasculaires multiples ou de reprise de l'exercice après un long laps de temps, une épreuve d'effort auprès d'un cardiologue est souhaitable.

- *Aspirine.* L'aspirine doit être prescrite en fonction du risque cardiovasculaire défini. Une faible posologie est recommandée (75-325 mg/j) dans la population générale en prévention primaire chez les patients à haut risque de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire (score de risque d'infarctus du myocarde à 10 ans supérieur à 20 p. 100).

- *Dyslipidémie.* Concernant la dyslipidémie, les recommandations Afssaps devraient être adaptées en considérant l'infection par le VIH comme un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde.

Ainsi tout patient infecté par le VIH doit-il avoir un LDL-cholestérol inférieur à 1,9 g/l, puis l'objectif de valeur du LDL-cholestérol diminue en fonction des autres facteurs de risque (Tableau 7-II). La valeur cible de LDL-cholestérol doit être atteint préférentiellement via les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement antirétroviral.

L'HTA doit être traitée selon les mêmes recommandations que dans la population générale en prenant en compte les interactions médicamenteuses potentielles. L'objectif thérapeutique est une pression artérielle (PA) inférieure à 140/90 mmHg et, chez le patient diabétique et/ou insuffisant rénal, une PA inférieure à 130/80 mmHg [32].

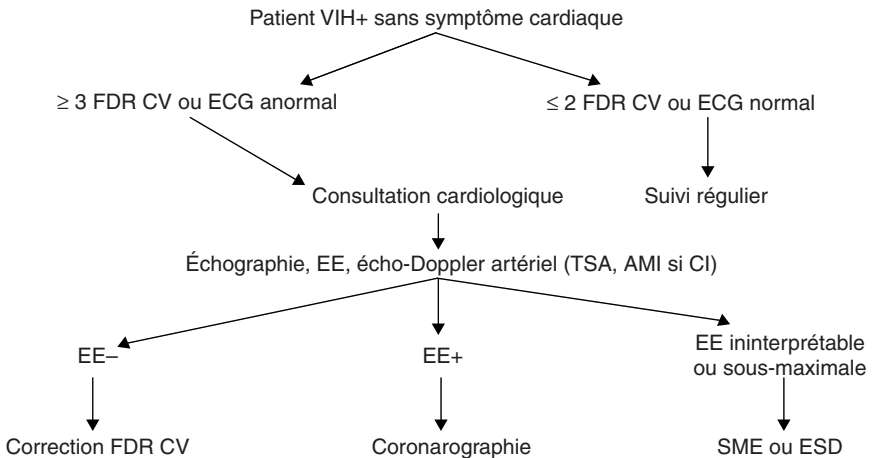
Le traitement de la coronaropathie du VIH est identique à celle du patient non VIH. L'efficacité des techniques de revascularisation coronaire, comparativement à la population non VIH, est en cours d'évaluation (étude ANRS PACS).

- *Quand adresser le patient à une consultation cardiologique ?* Chaque équipe doit identifier des correspondants cardiologues capables de prendre en charge rapidement un patient si nécessaire. Les patients à haut risque cardiovasculaire doivent être adressés en consultation cardiologique pour bilan (Figure 7-1).

**Tableau 7-II** Adaptation proposée des recommandations de l'Afssaps pour la prise en charge du LDL-cholestérol chez le patient infecté par le VIH

Niveau du risque	Facteur de risque (FDR)	Objectif de LDL-cholestérol à atteindre
Patient à risque intermédiaire	Infection par le VIH Sans aucun autre FDR	LDL-cholestérol < 1,9 g/l (< 4,9 mmol/l)
	Infection par le VIH Avec 1 autre FDR	LDL-cholestérol < 1,6 g/l (< 4,1 mmol/l)
	Infection par le VIH > 2 autres FDR	LDL-cholestérol < 1,3 g/l (< 3,4 mmol/l)
Patient à haut risque	Infection par le VIH avec antécédents cardiovasculaires avérés <sup>(1)</sup> ou diabète de type 2 à haut risque	LDL-cholestérol < 1,0 g/l (< 2,6 mmol/l)

(1) Antécédents coronaires (angor stable et instable, revascularisation, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde silencieux documenté) ; accident vasculaire cérébral ischémique ; artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II.



**Figure 7-1** Arbre décisionnel des explorations en prévention primaire du risque cardiovasculaire. FDR : facteur de risque cardiovasculaire ; EE : épreuve d'effort maximale ; SME : scintigraphie myocardiographique d'effort ; ESD : échocardiographie de stress ; TSA : tronc supra-aortique ; AMI : artères des membres inférieures ; CI : claudication intermittente ; CV : cardiovasculaire.

## Anomalies lipidiques

### Définition et physiopathologie

Les anomalies lipidiques sont fréquentes sous traitement antirétroviral, qu'il s'agisse d'une hypertriglycéridémie (TG > 2 g/l, soit > 2,3 mmol/l) ou d'une hypercholestérolémie, liée à une élévation du LDL-cholestérol (> 1,6 g/l, soit 4,1 mmol/l) associée ou non à une diminution du HDL-cholestérol (< 0,35 g/l, soit 0,9 mmol/l). Elles varient selon la nature du traitement, l'âge, l'état nutritionnel, le terrain génétique, l'état d'immunodépression et d'inflammation chronique.

La physiopathologie des modifications des paramètres lipidiques reste partiellement incomprise en raison de la multiplicité des mécanismes invoqués. Il existe très probablement une relation entre les troubles du métabolisme lipidique et le syndrome lipodystrophique et le VIH. La responsabilité individuelle de chaque antirétroviral est difficile à évaluer en raison de leur prescription associée. Cependant, il a été montré que certains IP, dont le ritonavir, ont un effet direct hépatique sur la production de VLDL. Tous les IP n'ont pas la même « toxicité » lipidique ; l'atazanavir et le saquinavir entraînent le moins de troubles. Cependant, le recul est encore limité et l'utilisation du ritonavir à faibles doses suffit à modifier les paramètres lipidiques. Des anomalies lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et les INNTI (efavirenz).

Les premiers résultats de tolérance des nouvelles classes thérapeutiques – inhibiteur d'intégrase ou inhibiteurs de CCR5 – suggèrent que ces molécules n'ont que peu ou pas d'effets métaboliques et hyperlipémiants à court terme.

### Diagnostic

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 heures, en régime alimentaire stable. L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL, selon la nomenclature) comporte un dosage du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides et un calcul du LDL-cholestérol.



Celui-ci ne peut être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/l (4,5 mmol/l). Le dosage direct du LDL-cholestérol ou de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors être réalisé. Ce bilan doit être réalisé avant toute initiation de traitement antirétroviral, puis régulièrement une fois par an sous traitement antirétroviral. En cas d'anomalie et d'intervention thérapeutique, les contrôles peuvent être plus réguliers jusqu'à la normalisation ou la stabilisation.

## Prise en charge thérapeutique

### Principes généraux de prise en charge

Dans un premier temps, les erreurs alimentaires (absorption excessive d'alcool, de produits sucrés ou de graisses d'origine animale) doivent être recherchées en lien avec une consultation diététique spécialisée si nécessaire. L'incitation à l'exercice musculaire doit être constante.

Dans un second temps, la modification du traitement antirétroviral peut comprendre la substitution de l'IP/r au profit d'un IP/r moins lipido-toxique, comme l'atazanavir ou le saquinavir, ou au profit d'un INNTI si celui-ci n'a pas été utilisé. Parmi les INNTI, l'efavirenz peut être responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine est caractérisée par une augmentation du HDL-cholestérol.

L'utilisation de l'inhibiteur d'intégrase (raltégravir) ou d'un inhibiteur de CCR5 (maraviroc chez les patients dont le tropisme viral le permet) mérite d'être évaluée dans des essais cliniques contrôlés dans cette indication.

Enfin, la mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient infecté par le VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450) et du risque accru de rhabdomyolyse et d'hépatite).

Les différentes classes d'hypolipémiants ainsi que leurs propriétés sont détaillées dans le tableau 7-III. Le choix des hypolipémiants est donc fonction des paramètres lipidiques à modifier. Des associations sont possibles après avis spécialisé. L'association statine-fibrate est susceptible d'entraîner une majoration du risque de rhabdomyolyse.

**Tableau 7-III** Différentes classes d'hypolipémiants et leurs effets dans la population générale

Classe ou produit	Mécanisme d'action	Principales modifications lipidiques
Statines	Inhibition de la synthèse du cholestérol	↓ LDL 20-60 p. 100 ↓ TG 10-30 p. 100
Fibrates	Agoniste PPAR- $\alpha$	↓ TG 30-50 p. 100 ↑ HDL 5-15 p. 100 ↓ LDL 10-20 p. 100
Résines Colestyramine	Diminution de la réabsorption des acides biliaires	↓ LDL 15-25 p. 100 (↓ TG)
Ézétimibe	Inhibition de l'absorption digestive du cholestérol	↓ LDL 15-20 p. 100
Acide nicotinique	Diminution de la lipolyse périphérique	↓ TG 20-50 p. 100, ↑ HDL 10-25 p. 100

### Prise en charge d'une hypertriglycémie

La prise en charge dépend du niveau de l'hypertriglycémie et figure dans le tableau 7-IV. Le bilan hépatique et les enzymes musculaires seront surveillés régulièrement en raison du risque de rhabdomyolyse présent malgré l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux (A1a).

**Tableau 7-IV** Seuils d'intervention pour l'hypertriglycéridémie

Triglycérides	Mesures
< 2 g/l (2,25 mmol/l)	Pas de traitement
< 4 g/l (2,25 à 4,5 mmol/l)	Mesures diététiques
> 4 g/l (4,5 mmol/l)	Fibrates (fénofibrate : Lipanthyl <sup>®</sup> , gemfibrozil : Lipur <sup>®</sup> )

À la dose de 1 g/j, les huiles de poisson (acide gras oméga 3 à très longue chaîne : EPA et DHA) ont montré un effet bénéfique avec une diminution des morts subites chez des patients non infectés par le VIH en prévention secondaire (B1b). À fortes doses (3 à 4 g/j) (Maxepa<sup>®</sup>, Omacor<sup>®</sup>), les huiles de poisson présentent des effets hypotriglycéridémisants (baisse de 25-30 p. 100). Ces produits se sont montrés efficaces chez des patients ayant une hypertriglycéridémie majeure sous antirétroviraux et résistante au régime, éventuellement en association avec le fénofibrate, mais leur utilité clinique (prévention des pancréatites et des maladies cardiovasculaires) n'a pas été démontrée.

À partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20 g/l (17-22 mmol/l), compte tenu du risque de pancréatite, une prise en charge en milieu médicalisé est recommandée.

#### *Prise en charge d'une hypercholestérolémie*

Les recommandations de prise en charge des dyslipidémies dans la population générale peuvent être appliquées aux sujets infectés par le VIH en tenant compte de la surmorbidité cardiovasculaire associée à l'infection par le VIH, qui sera par conséquent considérée comme un facteur de risque en soi.

Le LDL-cholestérol est le paramètre lipidique pivot de la prise en charge (voir Tableau 7-II). Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient :

- risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- haut risque : antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou risque équivalent (risque coronaire supérieur ou égal à 20 p. 100 sur 10 ans).

Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDL-cholestérol. Seule l'utilisation de statines non métabolisées par le cytochrome P450 ou CYP3A4 est recommandée (A1a) (Tableau 7-V) :

**Tableau 7-V** Métabolisation des statines par le cytochrome P450

Statine	Métabolisme par le cytochrome P450	Utilisation dans l'infection par le VIH
Pravastatine (Elisor <sup>®</sup> , Vasten <sup>®</sup> )	-	Oui
Simvastatine (Zocor <sup>®</sup> , Lodales <sup>®</sup> )	3A4 (++)	Non
Lovastatine <sup>(1)</sup>	3A4 (++)	Non
Atorvastatine (Tahor <sup>®</sup> )	3A4 (+)	Non
Fluvastatine (Fractal <sup>®</sup> , Lescol <sup>®</sup> )	2C9 (++)	Oui
Rosuvastatine (Crestor <sup>®</sup> )	2C9, 2C19	Oui

(1) Non commercialisée en France.

– la pravastatine (Elisor<sup>®</sup>, Vasten<sup>®</sup>) est facilement prescrite chez les patients sous traitement en raison de l'absence d'interaction médicamenteuse connue avec les antirétroviraux, mais son efficacité est apparue modeste dans ce contexte ;

– la rosuvastatine (Crestor<sup>®</sup>) s'est montrée plus efficace à la dose de 10 mg/j que la pravastatine à la dose de 40 mg/j, dans un essai contrôlé mené chez des patients infectés par le VIH sous IP (ANRS VIH-statine), quel que soit cet IP. Bien qu'il existe une interaction pharmacologique avec le lopinavir/r (augmentation de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine), il n'a pas été observé de toxicité particulière chez les patients sous lopinavir/r dans cet essai [33] ;

– les autres statines ne sont pas conseillées (Alla). L'atorvastatine, en dépit d'interactions documentées, est utilisée dans les pays anglo-saxons.

En cas d'échec ou d'intolérance à de fortes doses de statines, il est possible d'utiliser en association (ou en monothérapie en cas d'intolérance absolue aux statines) des médicaments comme l'ézétimibe, les résines ou l'acide nicotinique. Néanmoins, l'effet hypo-LDL-émiant de ces produits est plus faible que celui des statines et les preuves cliniques de leur efficacité dans des études d'intervention sont faibles ou inexistantes.

#### *Prise en charge des hyperlipidémies mixtes*

L'objectif est avant tout d'abaisser le taux du LDL-cholestérol. En cas de persistance d'un taux de triglycérides supérieur à 4 g/l sous traitement par statine, une association statine-acide nicotinique ou statine-fibrate pourra être discutée par un spécialiste, en choisissant l'association présentant le risque d'interaction pharmacocinétique le plus faible.

## ANOMALIES GLUCIDIQUES

### Épidémiologie et physiopathologie

Les données très récentes de la cohorte ANRS APROCO-COPILOTE, évaluant des patients mis sous IP en 1997-1998, montrent une augmentation de la prévalence des anomalies de la tolérance au glucose avec, 12 ou 20 mois après la mise sous IP, une prévalence de diabète de 3,8 p. 100 et une résistance à l'insuline chez 40 p. 100 des patients. Après 8 ans, la glycémie à jeun est normale chez seulement 62 p. 100 des hommes et 76 p. 100 des femmes, et 9 p. 100 des patients présentent un diabète. L'analyse des données en fonction de l'index de masse corporelle (IMC) montre, chez les patients présentant un IMC inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (75-80 p. 100 des hommes et des femmes), une prévalence du diabète à 1,8 p. 100 à M12/M20 et 6,4 p. 100 après 8 ans de traitement, ce qui est très supérieur à la population non infectée par le VIH de même âge et de même IMC. Une surveillance renforcée de la glycémie s'avère donc nécessaire chez les patients traités par les antirétroviraux, même chez ceux ayant un IMC normal [34].

La toxicité des INTI, en particulier des analogues de la thymidine, et des IP sur l'adipocyte est un déterminant majeur d'insulino-résistance, au premier plan de la physiopathologie des diabètes sous traitement antirétroviral. Outre cette toxicité sur l'adipocyte, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques, la présence d'une lipodystrophie ou d'un syndrome métabolique et le vieillissement des patients majorent le risque de diabète de type 2.

### Diagnostic des troubles glucidiques

Si le diagnostic de diabète est retenu (Tableau 7-VI), il faut faire un dosage de l'HbA1c.

**Tableau 7-VI** Critères diagnostiques de diabète

Glycémie à jeun (jeûne de 8 heures)	≥ 7 mmol/l (1,26 g/l)
Glycémie à n'importe quel moment de la journée et signes évocateurs (polyuro-polydipsie, amaigrissement)	≥ 11,1 mmol/l (2 g/l)
Glycémie à T120 min après prise de 75 g de glucose à jeun	≥ 11,1 mmol/l (2 g/l)

En cas d'hyperglycémie même modérée (> 5,6 mmol/l à jeun), le risque cardiovasculaire et celui de développer ultérieurement un diabète sont accrus (l'American Diabetes Association et l'International Diabetes Federation estiment actuellement que la glycémie normale est inférieure à 5,6 mmol/l) [35].

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a l'intérêt de dépister des états prédiabétiques et pourrait permettre de mieux prédire la mortalité cardiovasculaire [36]. Cependant, étant donné qu'en pratique, les résultats de l'HGPO modifient peu la prise en charge des patients, à condition que les critères de 5,6 mmol/l et de 7 mmol/l soient effectivement pris en compte, il n'y a pas lieu de recommander la réalisation systématique d'une HGPO.

### Prise en charge d'une hyperglycémie

La prise en charge des troubles glucidiques doit être mise en œuvre dès que la valeur seuil de 5,6 mmol/l (1 g/l) de glycémie est atteinte.

La prise en charge diététique repose sur une enquête alimentaire et un suivi diététique en consultation spécialisée. Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. Le maintien, voire le renforcement des postes de diététiciennes dans les unités de prise en charge des personnes infectées par le VIH restent donc indispensables. La pratique d'une activité physique régulière est capitale, et son bénéfice sur la quantité de graisse périviscérale et sur la résistance à l'insuline a pu être démontré chez les patients infectés par le VIH [37].

L'adaptation du traitement antirétroviral obéit aux mêmes règles générales que celles appliquées chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Parmi les IP disponibles, l'atazanavir semble bénéficier du meilleur profil de tolérance glucidique [38]. Les inhibiteurs d'intégrase et inhibiteurs de CCR5 semblent, à court terme, associés à un profil métabolique satisfaisant.

### Prise en charge du diabète

Le diagnostic d'un diabète doit conduire le plus tôt possible à une consultation de diabétologie, et le traitement et le suivi sont identiques à celui réalisé en dehors de la maladie VIH [39].

Du fait de la prédominance de l'insulino-résistance dans la physiopathologie du diabète des patients infectés par le VIH, il est logique de commencer le traitement médicamenteux par une ou plusieurs molécules insulino-sensibilisatrices (metformine, glitazones) avant d'utiliser les agents stimulateurs de l'insulino-sécrétion comme les glinides, les sulfamides, ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV, qui n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez le patient infecté. Les risques potentiels d'acidose lactique avec la metformine semblent modestes si les contre-indications (insuffisance rénale ou hépatique, cytopathie mitochondriale, risque d'hypoxie tissulaire et alcoolisme) sont respectées.

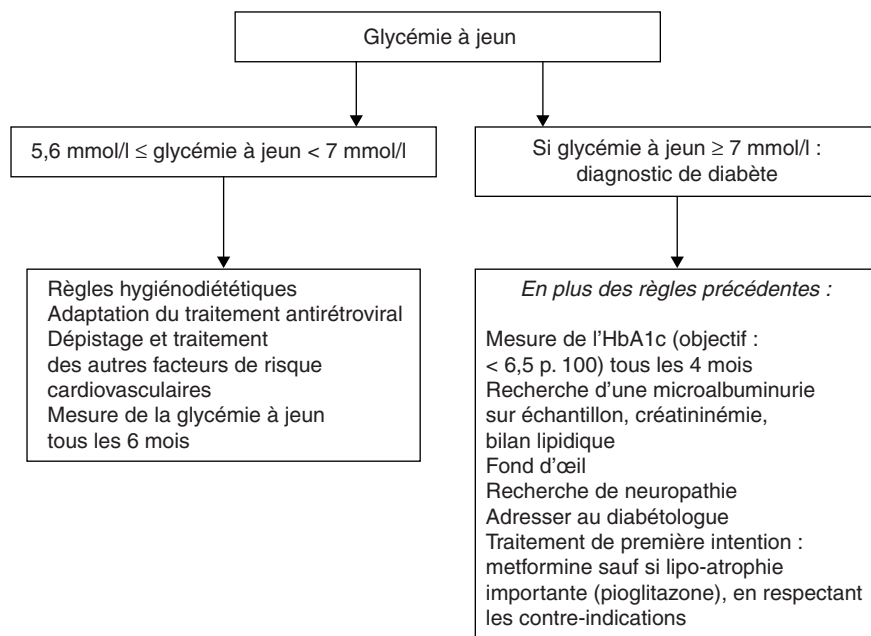
Compte tenu du risque cardiovasculaire accru observé avec la rosiglitazone [40], la seule glitazone qui nous semble utilisable à ce jour est la pioglitazone. Néanmoins, comme la rosiglitazone, cette molécule expose au risque d'insuffisance cardiaque par expansion volémique (augmentation de la perméabilité vasculaire) et au risque de fractures osseuses chez les femmes.

Bien que le diabète avéré soit actuellement la seule indication thérapeutique de ces molécules, la metformine et les glitazones n'ont été évaluées dans des essais cliniques randomisés chez les patients infectés par le VIH qu'en l'absence de diabète. Une amélioration de l'insulino-résistance avec une diminution de la graisse intraviscérale a ainsi pu être observée dans les essais évaluant la metformine en monothérapie chez des patients ayant une obésité viscérale avec insulino-résistance [41]. La pioglitazone augmente significativement la quantité de graisse sous-cutanée des membres chez les patients lipo-atrophiques sous antiviraux ne prenant pas de stavudine [42], et une amélioration de la stéatose hépatique a été mise en évidence sous rosiglitazone [43].

Au total, il est recommandé d'utiliser en première intention la metformine chez le patient normopondéral, ou en surpoids, ou présentant une lipodystrophie à prédominance lipohypertrophique, ou la pioglitazone chez les patients ayant une lipo-atrophie sévère, en respectant leurs contre-indications. Les deux molécules peuvent être associées. L'escalade thérapeutique nécessaire à l'obtention d'une HbA1c inférieure à 6,5 p. 100 utilisera les autres antidiabétiques oraux et/ou l'insuline et sera menée en diabétologie.

L'objectif du traitement est de maintenir une HbA1c inférieure à 6,5 p. 100. Dans le contexte de l'infection par le VIH, cet objectif doit être d'autant plus strict que les taux d'HbA1c sous-évaluent, en moyenne de 12 p. 100, le niveau de glycémie moyenne [44].

La figure 7-2 résume la conduite à tenir devant des troubles glucidiques chez le patient infecté par le VIH.



**Figure 7-2** Conduite à tenir devant des troubles glucidiques chez le patient infecté par le VIH.

# SYNDROME MÉTABOLIQUE

## Définition et prévalence

Le syndrome métabolique désigne une association d'anomalies morphologiques (obésité abdominale), cliniques (augmentation de la pression artérielle) et biologiques (triglycérides augmentés, HDL-cholestérol abaissé) rattachées à la présence d'une insulino-résistance, d'un état pro-inflammatoire et prothrombotique. Plusieurs définitions ont été proposées.

Le diagnostic de syndrome métabolique repose sur les critères figurant dans le tableau 7-VII. La lipodystrophie clinique peut remplacer la simple valeur du tour de taille.

Dans la cohorte APROCO-COPILOTE, la prévalence du syndrome métabolique est de l'ordre de 20 p. 100 à M12/M20 et reste constante pendant le suivi à 8 ans chez les hommes alors que, chez les femmes, elle augmente de 20 à 27 p. 100 au cours de l'évolution [34].

**Tableau 7-VII** Critères de définition du syndrome métabolique

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : appréciée par la mesure du tour de taille <sup>(1)</sup>	≥ 102 cm chez l'homme ≥ 88 cm chez la femme
Pression artérielle	PAS ≥ 130 et/ou PAD ≥ 85 mmHg
Triglycérides	≥ 1,5 g/l (1,7 mmol/l)
HDL-cholestérol	< 0,4g/l (1 mmol/l) chez l'homme < 0,5g/l (1,3 mmol/l) chez la femme
Glycémie	≥ 1g/l (5,6 mmol/l)

(1) Chez le patient infecté par le VIH, la présence d'une lipodystrophie clinique peut constituer un critère.

## Bilan du syndrome métabolique

La *mesure du périmètre abdominal* est une mesure simple, reproductible, peu onéreuse et facilement réalisable dans le cadre d'une consultation médicale. Elle nécessite un mètre de couturière qui est placé horizontalement à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque après une expiration normale du patient. Les valeurs considérées comme normales pour la population générale sont de moins de 93 cm chez l'homme et de moins de 79 cm chez la femme. Elles sont *augmentées* entre 94 et 101 cm chez l'homme et 80 et 87 cm chez la femme et *pathologiques* au-delà. La mesure du tour de hanches n'apporte rien au diagnostic. La mesure du tour de taille est bien corrélée à la teneur en graisse intraviscérale. Les valeurs observées sont plus faibles que dans la population générale du fait de la présence possible d'une lipo-atrophie. Le recours à des techniques d'imagerie (DEXA, TDM) est du domaine des protocoles de recherche et n'est pas recommandé dans le suivi clinique des patients.

Les autres éléments du bilan sont :

- le calcul de l'*index de masse corporelle (body mass index)* : rapport poids/surface corporelle, dont la normale est comprise entre 18 et 25 ;
- la *mesure de la pression artérielle* ;
- le *bilan lipidique* après 12 heures de jeûne.

## Prise en charge du syndrome métabolique

Les anomalies propres à chaque patient, mêmes minimales, vont, du fait de leur agrégation, entraîner un sur-risque cardiovasculaire et de diabète qu'il convient de prendre en charge. L'évaluation cardiométabolique du patient infecté par le VIH a pris une place importante dans le suivi et doit être réalisée soigneusement.

Arrêt du tabac, application des règles hygiénodététiques, modification du traitement antirétroviral, prise en charge de la lipohypertrophie abdominale et des anomalies lipidiques et glucidiques et correction d'une hypertension artérielle sont détaillés dans les paragraphes correspondants. Le traitement de l'insulino-résistance isolée n'est pas recommandé chez les patients non diabétiques sans lipodystrophie.

## COMPLICATIONS HÉPATIQUES

Les anomalies du bilan hépatique chez les patients traités sont fréquentes. L'incidence des anomalies sévères du bilan hépatique (grade 3-4) varie de 2 à 18 p. 100 selon les études [45-47]. Il s'agit le plus souvent d'une élévation des enzymes hépatiques associées ou non à un syndrome cholestatique. Les facteurs prédisposant les plus souvent retrouvés sont l'existence d'une co-infection VIH-VHC ou VIH-VHB, une consommation excessive d'alcool, le sexe féminin, l'âge ainsi que la première exposition à un traitement antirétroviral et l'augmentation des CD4 dans les premières semaines de traitement antirétroviral.

### **Anomalies précoces (dans les 8 semaines qui suivent l'introduction d'un traitement antirétroviral)**

Elles peuvent apparaître dans les premiers jours de traitement antirétroviral.

Parmi les différentes classes, les INNTI et les IP essentiellement métabolisés par le foie sont les antirétroviraux les plus susceptibles d'induire des anomalies hépatiques. Parmi les INTI, l'abacavir, également métabolisé au niveau hépatique, peut parfois être hépatotoxique.

Le mécanisme physiopathologique de la toxicité hépatique de la névirapine et de l'abacavir est immuno-allergique et se manifeste par une réaction d'hypersensibilité avec une fièvre et des signes cutanés parfois sévères, imposant l'arrêt du traitement. Les facteurs prédisposant à ces manifestations d'hypersensibilité ont été identifiés. Il s'agit, pour la névirapine, d'un taux de CD4 supérieur à 250/mm<sup>3</sup> chez les femmes, à 400/mm<sup>3</sup> chez les hommes et de la présence de l'allèle HLA-DRB1\*0101 et, pour l'abacavir, de la présence de l'allèle HLA-B57\*01.

Des anomalies hépatiques précoces ont également été observées avec l'efavirenz. Elles sont en règle générale peu sévères et associées à des manifestations cutanées [48].

Les IP ont, en général, une meilleure tolérance hépatique que les INNTI. Cependant, une hépatotoxicité précoce a été rapportée avec le tipranavir/r avec une fréquence supérieure aux autres IP/r (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir) [49]. L'hyperbilirubinémie libre observée sous indinavir/r ou atazanavir/r est liée à une interaction avec l'UGTA1 et ne témoigne pas d'une toxicité hépatique.

Les patients atteints d'hépatite chronique C et/ou B ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse et, en cas de cirrhose, les INNTI et les IP/r peuvent voir leurs propriétés pharmacologiques modifiées, avec des conséquences potentielles en termes d'efficacité antirétrovirale et de toxicité. Les perturbations du bilan hépatique sont fréquentes après l'initiation d'un traitement antirétroviral. Elles doivent être interprétées avec pru-

dence et peuvent être dues à une toxicité médicamenteuse, mais aussi à une moins bonne tolérance de l'hépatite B liée à l'amélioration de l'immunité cellulaire, à une séroconversion de l'Ag HBe ou encore à une réactivation du virus B [50, 51].

En l'absence de pathologie intercurrente et après avoir éliminé une étiologie médicamenteuse, l'hypothèse d'une restauration immune peut être évoquée devant des altérations hépatiques, en particulier chez des patients présentant une immunodépression profonde.

## **Anomalies tardives (après plusieurs mois de traitement antirétroviral)**

### *Toxicité mitochondriale*

L'utilisation prolongée de la stavudine et de la didanosine entraînait fréquemment un tableau de toxicité mitochondriale marquée par une cytolyse hépatique accompagnée de troubles digestifs, de myalgies, d'une perte de poids et d'une acidose lactique réversible à l'arrêt du traitement. Depuis que la prescription de la stavudine est rare, ce tableau clinique est devenu exceptionnel.

### *Stéatose hépatique*

Elle serait une conséquence directe de la toxicité mitochondriale induite par l'exposition prolongée aux INTI. Chez les patients co-infectés VIH-VHC, elle est particulièrement fréquente [52] mais les données sont plus limitées chez les mono-infectés [53]. La stéatose doit être évoquée devant une cytolyse hépatique inexpliquée depuis plus de 6 mois à fortiori si elle est accompagnée de troubles du métabolisme lipidique et/ou d'une insulino-résistance [54]. La ponction biopsie hépatique permet le diagnostic. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, une modification de traitement antirétroviral doit être discutée, en particulier l'arrêt des INTI.

### *Hyperplasie nodulaire régénérative*

Cette entité anatomopathologique a été décrite récemment dans l'infection par le VIH [55]. Elle est caractérisée par la présence de petits nodules hépatiques sans fibrose hépatique. Sa pathogénie n'est pas clairement comprise ; elle serait liée à des anomalies vasculaires induites par les antirétroviraux, dont la didanosine. Les circonstances de découverte sont principalement liées au développement d'une hypertension portale. Elle implique l'arrêt de la didanosine et une surveillance hépatique régulière.

## **Prévention et conduite à tenir devant des anomalies du bilan hépatique**

Chez un patient infecté par le VIH et avant la mise au traitement il est important de connaître le statut vis-à-vis des hépatites virales, de prendre connaissance du bilan hépatique initial, de choisir un traitement antirétroviral ayant la meilleure tolérance hépatique potentielle, en évitant les traitements associés hépatotoxiques et en rappelant au patient les règles hygiéno-diététiques, en particulier une consommation d'alcool modérée.

En présence d'une anomalie du bilan hépatique, il importe également de rechercher les signes cliniques et biologiques de décompensation hépatique, de rechercher une étiologie non médicamenteuse (alcool, hépatite virale B et/ou C, hépatite auto-immune), d'effectuer des dosages plasmatiques d'antirétroviraux. Lorsque ces anomalies persistent, l'exploration histologique est nécessaire et une modification du traitement antirétroviral doit être envisagée au cas par cas.

Lorsque les transaminases sont supérieures à 10 fois la normale, il convient d'interrompre le traitement antirétroviral jusqu'à l'amélioration franche des paramètres. La prise en charge ultérieure dépendra de l'étiologie.



# COMPLICATIONS OSSEUSES

## Ostéoporse

### *Définitions et prévalence*

L'ostéoporse est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue et pouvant conduire à des fractures. Il existe une relation entre la baisse de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture. La DMO est mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X. L'ostéopénie se définit par un T-score compris entre -1 et -2,5 DS par rapport au pic de masse osseuse, l'ostéoporse par un T-score inférieur à -2,5 DS.

La prévalence de l'ostéoporse chez les patients infectés par le VIH varie, selon les études, de 3 à 22 p. 100, celle de l'ostéopénie était de 23 à 65 p. 100 [56-59]. Dans l'étude ANRS 120, la prévalence de l'ostéopénie est de 44 p. 100 chez les hommes, 25 p. 100 chez les femmes, celle de l'ostéoporse de 11,2 et 1,8 p. 100 respectivement. Chez la femme ménopausée, le risque d'ostéoporse paraît nettement majoré (42 versus 23 p. 100 chez les femmes non infectée par le VIH) [60]. Dans une méta-analyse publiée en 2006, la prévalence de l'ostéopénie était plus élevée chez les patients infectés que chez les sujets sains. En outre, l'ostéopénie chez les personnes infectées par le VIH était plus élevée en cas de traitement antirétroviral, en particulier avec les IP, qu'en l'absence de traitement [61]. Ces résultats ont été récemment remis en cause, les différences observées s'expliquant essentiellement par des différences d'index de corpulence entre les patients infectés ou non [62]. Ainsi, actuellement rien ne permet d'affirmer avec certitude une plus grande prévalence chez les patients infectés par le VIH. Les études longitudinales, encore peu nombreuses, permettront d'établir s'il existe une accélération de la perte osseuse avec le temps, spécifique de l'infection par le VIH.

Bien que la prévalence des fractures soit faible, l'évolution vers une maladie chronique et prolongée, et le vieillissement qui en résulte incitent à considérer ce problème afin d'instaurer une prévention.

### *Diagnostiquer un trouble de la minéralisation osseuse*

Il n'y a pas d'examen biologique utile pour dépister l'ostéopénie ou l'ostéoporse. Le niveau de prévalence de l'ostéoporse actuellement observé ne justifie pas un dépistage systématique ; cependant, un dépistage ciblé par la réalisation d'une densitométrie osseuse doit être proposé aux patients en fonction de l'existence de facteurs de risque classiques (Tableau 7-VIII). Les conditions de remboursement sont précisées dans le

**Tableau 7-VIII** Facteurs de risque de l'ostéoporse [61, 63, 64]

Âge
Faible IMC actuel ou passé < 18
Corticothérapie actuelle ou ancienne
Tabagisme, alcoolisme
Antécédents de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents du premier degré
Antécédents personnels de fracture
Pathologie neuromusculaire
Ménopause, carence en testostérone
Traitement par inhibiteurs de protéase
Faible activité physique
Faible consommation alimentaire de calcium
Carence en vitamine D

**Tableau 7-IX** Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen

<p><b>Dans la population générale</b> (quels que soient l'âge et le sexe)</p> <p>En cas de signes d'ostéoporose</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident</li><li>– antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical)</li></ul> <p><b>En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose</b></p> <p>Lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose <math>\geq 7,5</math> mg/j d'équivalent prednisone</p> <p>Antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la GnRh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite</p> <p><b>Chez la femme ménopausée</b> (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse)</p> <p><b>Indications supplémentaires par rapport à la population générale</b></p> <p>Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré</p> <p>IMC <math>&lt; 19</math> kg/m<sup>2</sup></p> <p>Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause</p> <p>Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose <math>\geq 7,5</math> mg/j d'équivalent prednisone</p>
---

tableau 7-IX après l'avis rendu par la Haute Autorité en santé (HAS) (source : assurance maladie).

### *Prise en charge de l'ostéoporose*

Si le T-score est inférieur à  $-2,5$  DS, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie pour rechercher une étiologie. (carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, autre endocrinopathie...). Le bilan préalable peut comporter un hémogramme, une électrophorèse des protéines, un bilan phosphocalcique sanguin, une calcémie, une phosphorémie, un dosage des phosphatases alcalines, une créatininémie, un dosage de la 25-OH-vitamine D et de la TSH. La calciurie des 24 heures n'est réalisée qu'en présence d'un antécédent de lithiase urinaire.

Les marqueurs sériques de résorption osseuse sériques (CTX) sont réalisés si l'on débute un traitement. S'il existe une ostéoporose densitométrique, l'indication et le choix du traitement sont à discuter en fonction de l'âge, du statut hormonal (ménopause), de l'évolutivité de l'ostéoporose, du siège de l'ostéoporose (col ou rachis) et des données biologiques. Une carence en vitamine D et/ou en calcium doit être compensée.

Si un traitement est nécessaire, le choix portera sur la classe des bisphosphonates (Fosamax<sup>®</sup> ou Actonel<sup>®</sup>), en respectant les modalités de prise et en prévenant le patient des effets digestifs possibles. Ces médicaments sont validés dans l'ostéoporose primitive de l'homme ou post-ménopausique de la femme [65].

### *Prise en charge de l'ostéopénie*

S'il existe une ostéopénie isolée (T-score compris entre  $-2,5$  et  $-1$  DS), il faut pratiquer une calcémie, une phosphorémie et un dosage de la 25-OH-vitamine D. Une mesure de la vitamine D peut être réalisée annuellement et traitée en cas de déficit

Des mesures préventives seront proposées en présence de facteurs de risque. Des études sont en cours pour préciser dans quels délais la DMO doit être contrôlée. On peut à

l'heure actuelle, dans l'attente des résultats, proposer de refaire une densitométrie osseuse après 2 ou 3 ans.

### *Prévention de l'ostéoporose*

En dehors des mesures hygiéno-diététiques usuelles, de la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, la prévention de l'ostéoporose repose également sur la supplémentation calcique (100 mg/j) et la supplémentation en vitamine D si nécessaire au vu des résultats des dosages.

## **Ostéonécrose**

### *Épidémiologie*

L'incidence de l'ostéonécrose aseptique (ONA) est augmentée chez les patients infectés par le VIH. L'incidence annuelle dans la population générale est estimée à 0,003-0,006 cas pour 100 personnes-années tandis qu'elle varie de 0,03 à 0,37 cas pour 100 personnes-années chez les sujets infectés par le VIH [66]. Dans la FHDH, le taux d'incidence de l'ONA était de 0,0045 pour 100 patients-années [67].

Divers facteurs de risque sont incriminés :

– l'association avec les IP/r, qui induisent des modifications lipidiques, n'est pas retrouvée dans toutes les séries, ni chez tous les patients. La prise de corticoïdes, l'alcoolisme et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants mais non spécifiques du VIH ;

– les anticorps anticardiolipine, fréquents chez les patients infectés par le VIH, ont aussi été incriminés car ils favorisent les lésions de l'endothélium vasculaire, l'agrégation plaquettaire et la thrombose vasculaire. Le déficit acquis en protéine S est peut-être un facteur associé.

Trois facteurs ont été significativement associés à l'ONA dans la base de données française : les antécédents de Sida, le nadir bas de lymphocytes CD4 et la durée d'exposition aux traitements antirétroviraux combinés.

### *Prise en charge de l'ostéonécrose*

Il n'y a pas de spécificité de la prise en charge de l'ONA chez les patients infectés par le VIH. Une vigilance particulière doit s'exercer chez les patients ayant une hypertriglycémie importante et/ou ayant reçu des corticoïdes. En cas de suspicion clinique, l'IRM confirmera (ou non) le diagnostic et détectera une atteinte controlatérale (hanche surtout) asymptomatique. La scintigraphie dépiste des formes multifocales.

## **COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES**

### **Troubles neurocognitifs**

#### *Définition*

Depuis la généralisation des multithérapies antirétrovirales, la forme démentielle sévère de l'encéphalopathie VIH est devenue plus rare [68, 69] et son phénotype clinique a évolué, ce qui a conduit un comité international à proposer récemment une révision consensuelle des critères diagnostiques des troubles neurocognitifs (TNC) associés au VIH [70]. Parallèlement, de nouveaux facteurs de risque de survenue d'une détérioration cognitive ont émergé (Tableau 7-X).

**Tableau 7-X** Facteurs de risque de troubles neurocognitifs

Hôte	Virus
Nadir CD4 bas, stade C [68, 69, 70] Âge supérieur à 50 ans [72, 73] Insulino-résistance [74] Abus de substances psychotropes (alcool, cocaïne, héroïne, métamphétamine...) [75] Polymorphisme génétique [76]	Durée de l'infection chronique [69] Infection par le VIH non contrôlée [69] Co-infection VHC [77]

La nouvelle classification des troubles neurocognitifs comporte trois niveaux de gravité croissante : déficit neuropsychologique asymptomatique, trouble cognitif léger et démence associée au VIH. Si l'incidence et la sévérité des TNC ont diminué, leur prévalence continue à augmenter du fait de l'allongement de la survie des patients et de l'efficacité insuffisante des antirétroviraux sur la neurotoxicité induite par la réplication virale [68, 78].

Les troubles cognitifs légers (TCL), dont la prévalence pourrait dépasser 25 p. 100 dans certaines cohortes [70, 79] restent encore trop souvent méconnus. Ils doivent être dépistés compte tenu de leur impact négatif sur la réalisation des activités les plus exigeantes de la vie courante et sur l'observance des traitements. De la précocité de ce dépistage dépend l'optimisation du traitement et de la prise en charge, qui est indispensable tant pour préserver l'autonomie dans la vie quotidienne et l'insertion socioprofessionnelle que pour limiter le risque de surmortalité ou d'évolution vers une forme démentielle avérée [79].

### *Dépistage des troubles cognitifs*

Comme dans la population générale, les TCL chez les patients sont l'expression clinique d'un processus probablement multifactoriel [70]. Avant de conclure à la responsabilité du VIH, il est donc nécessaire de rechercher des signes de dépression, d'éventuelles conduites addictives (alcool, benzodiazépines, opiacés), des co-morbidités antérieures ou intercurrentes (carence nutritionnelle, diabète, risque vasculaire...).

Outre les situations dans lesquelles le clinicien référent est alerté (le plus souvent par les proches) d'un trouble manifeste, une évaluation des fonctions cognitives est aussi d'un grand intérêt en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés, même mineures, d'organisation dans la vie quotidienne, voire dans la vie professionnelle. Un tel dépistage devrait pouvoir être proposé chez les patients âgés de plus de 50 ans et chez les co-infectés par le VHC, mais aussi en cas d'échec inexpliqué d'une première ligne de traitement antirétroviral afin de vérifier qu'un TCL n'est pas à l'origine d'une inobservance non perçue par le patient lui-même. Le *mini-mental status* (MMS) n'est pas le test le plus approprié pour le dépistage des TNC observés au cours de l'infection par le VIH, qui se traduisent sémiologiquement par une atteinte sous-cortico-frontale. Pour repérer les patients relevant d'une exploration cognitive plus détaillée, quelques tests – comme celui des cinq mots de Dubois ou la batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) – peuvent être réalisés en consultation (durée : moins de 20 minutes), y compris par des cliniciens non neurologues (*voir* Annexe 1). En cas d'anomalies à ce dépistage rapide, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée – neuropsychologie ou neurologie –, dont on doit encore déplorer la rareté dans la proximité immédiate des services d'infectiologie.

### *Prise en charge d'un trouble cognitif*

L'imagerie cérébrale et le niveau de la charge virale dans le LCR n'ont qu'une valeur diagnostique positive limitée pour établir la responsabilité directe du VIH, mais ont un grand intérêt pour écarter d'autres diagnostics. Divers marqueurs d'activation immunitaire peuvent être dosés dans le LCR, mais cette pratique reste encore du domaine de la recherche [70, 81, 82].

**Tableau 7-XI** Score CHARTER de pénétration-efficacité des antirétroviraux dans le SNC

Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
INTI	Abacavir, emtricitabine, zidovudine	Stavudine, lamivudine	Didanosine, ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Indinavir/r, lopinavir/r	Atazanavir/r, darunavir/r, fosamprénavir/r/r	Nelfinavir, saquinavir/r, tipranavir/r
			Enfuvirtide
Pas encore de données pour raltégravir et maraviroc			

Chez les patients naïfs d'antirétroviraux, la charge virale est élevée dans le LCR comme dans le plasma et le plus souvent corrélée à la sévérité des troubles cognitifs [79, 80]. Après la mise en route d'une multithérapie antirétrovirale, la décroissance de la charge virale, parallèle dans le plasma et dans le LCR, est corrélée à l'amélioration neurocognitive. Chez un patient prétraité présentant des troubles cognitifs, l'évaluation longitudinale de la charge virale en parallèle dans les deux compartiments présente un grand intérêt, particulièrement s'il existait une discordance entre le plasma (charge virale basse, voire indétectable) et le LCR (charge virale élevée). Dans un tel cas, l'ajustement du traitement antirétroviral est nécessaire et doit s'appuyer sur la réalisation de génotypes de résistance sur les souches virales du plasma et du LCR et leur confrontation aux éventuels génotypes antérieurs.

En cas d'atteinte des fonctions cognitives liée au VIH, le traitement standard repose sur une multithérapie antirétrovirale associant au moins trois molécules, dont l'objectif est de bloquer la réplication virale en périphérie et dans le système nerveux central (SNC). Un tel schéma thérapeutique a fait la preuve de sa capacité à améliorer, au moins partiellement, le déficit cognitif, même si les critères d'évaluation varient d'une étude à l'autre [79, 91]. Plusieurs travaux récents ont montré que l'usage préférentiel d'antirétroviraux dits neuroactifs, c'est-à-dire dotés d'un meilleur niveau de pénétration et d'efficacité dans le compartiment cérébral (Tableau 7-XI) apporte un bénéfice supplémentaire sur le plan virologique [82], cognitif [81, 83] et sur la survie [84]. En pratique, le choix de la combinaison antirétrovirale doit être individualisé en tenant compte également des intolérances et interactions médicamenteuses, du profil génotypique de résistance des souches virales (plasma et LCR) et aussi de la nécessité de privilégier la simplicité des prises pour faciliter l'observance du traitement. La place des agents neuroprotecteurs, anti-oxydants ou anti-inflammatoires, reste actuellement indéterminée.

## Neuropathies périphériques

Au cours de l'infection par le VIH, une grande variété de neuropathies périphériques peut être observée à tous les stades de l'infection par le VIH (infection opportuniste, polyradiculonévrite, multinévrites, infiltration CD8 diffuse, etc.). Leur diagnostic étiologique peut requérir un avis neurologique spécialisé

### *Polyneuropathie sensitive distale (PNSD)*

C'est la plus fréquente ; elle touche symétriquement les extrémités des membres inférieurs. Son niveau d'expression clinique est très variable, les formes paucisymptomatiques, voire infracliniques étant plus fréquentes que les formes symptomatiques douloureuses. À

l'ère des multithérapies antirétrovirales, la prévalence des PNSD reste élevée, même si l'incidence des formes symptomatiques aurait tendance à diminuer [69]. Leur physiopathologie, encore imparfaitement élucidée, est probablement multifactorielle (cytokines et certaines protéines virales, antirétroviraux comme la didanosine et la stavudine, antinéoplasiques, isoniazide, etc.). Le rôle des IP reste très discuté [69]. L'âge, le degré d'immunosuppression, une charge virale élevée [71], la dénutrition, le virus de l'hépatite C [72] constituent également des facteurs de risque de survenue.

Une atteinte motrice est rare et les réflexes achilléens sont habituellement abolis. L'électroneuromyographie n'est justifiée qu'en cas de suspicion d'une autre forme de neuropathie.

### *Prise en charge thérapeutique*

En l'absence de mécanisme physiopathologique univoque, un traitement étiologique n'est pas envisageable. Le succès virologique et la restauration immunitaire ne conduisent pas toujours à une amélioration clinique franche. Le médicament éventuellement responsable sera arrêté, ce qui permet, en général, d'obtenir une amélioration symptomatique. Le traitement de la PNSD repose sur des schémas classiques associant des anticonvulsifs (gabapentine, progabaline, lamotrigine), des antidépresseurs et des antalgiques opiacés. Dans les cas les plus rebelles, une prise en charge dans un centre d'évaluation et de traitement de la douleur est recommandée.

## Troubles neuropsychiques

L'éfavirenz entraîne des troubles neuropsychiques, dont une activité onirique intense, et parfois, au réveil, une sensation d'ébriété. Ces signes sont transitoires et disparaissent habituellement en quelques semaines ; leur persistance peut conduire à proposer un traitement alternatif. Chez certains patients, d'authentiques troubles de l'humeur (dépression) peuvent survenir après plusieurs mois. Il convient d'être vigilant, en particulier chez les patients ayant un terrain dépressif.

## COMPLICATIONS RÉNALES

Si les atteintes rénales spécifiques de l'infection par le VIH tendent à diminuer en fréquence depuis l'utilisation des multithérapies, l'augmentation de la survie des patients et donc le vieillissement de la population et ses conséquences sont des facteurs de risque d'atteinte rénale.

Les complications rénales actuellement observées peuvent relever du virus lui-même (HIVAN, pour *HIV associated nephropathy*), des médicaments utilisés dans le traitement des infections opportunistes ou des tumeurs, des co-morbidités virales fréquentes au cours du VIH, telles que l'infection par le VHC, le VHB, des co-morbidités vasculaires ou le diabète

## Définition et prévalence

L'atteinte rénale chez le sujet infecté par le VIH peut prendre toutes les formes connues.

L'*insuffisance rénale aiguë* (IRA) est rapportée chez 6 p. 100 des patients hospitalisés aux États-Unis contre 2,7 p. 100 chez les patients non infectés en 2003 (risque relatif : 2,96) [89]. La prévalence de cet événement a augmenté depuis 1995 et reste d'un pronostic pré-occupant. En effet, chez le patient infecté, la mortalité intrahospitalière est de 26,6 p. 100 contre 4,5 p. 100 chez le patient non infecté.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une préoccupation plus récente chez le sujet infecté par le VIH, liée à la transformation du pronostic vital et au vieillissement de la population. Les principaux facteurs de risque d'atteinte rénale sont l'âge, l'origine ethnique (sujet noir), les co-infections virales, ainsi que des critères liés au contrôle de l'infection (taux des CD4 < 200/mm<sup>3</sup> et charge virale détectable) [90]. Quelques études transversales retrouvent une prévalence d'altération de la fonction rénale (définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire [DFG] au-dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) chez 4,7 à 5,6 p. 100 des patients. Une seule étude dans la cohorte Baltimore documente l'incidence de l'IRC avec un taux à 11,2 cas pour 1 000 patients-années [85].

L'estimation du *débit de filtration glomérulaire* par les formules de Cockcroft et Gault ou de MDRD est indispensable. Ces formules intègrent le poids, comme estimation de la masse musculaire, ainsi que l'âge. Elles peuvent donc être influencées chez le patient infecté par la présence d'anomalies des compartiments corporels. Elles n'ont pas été validées dans l'infection par le VIH, mais représentent le meilleur moyen à ce jour d'estimer le DFG.

La *recherche d'une protéinurie à la bandelette* est également indispensable. Si celle-ci est positive, le résultat doit être confirmé et quantifié par la protéinurie ou l'albuminurie sur échantillon rapportée à la créatininurie. L'analyse sur les urines de 24 heures a peu d'intérêt en pratique car elle est peu contributive, avec un recueil contraignant pour les patients et souvent faux.

## Atteintes rénales liées aux traitements antirétroviraux

Les antirétroviraux sont peu fréquemment responsables d'anomalies rénales (Tableau 7-XII). L'IRC pré-existante est toujours un facteur de risque majeur de toxicité des médicaments. Parmi les antirétroviraux les plus utilisés actuellement, le ténofovir mérite une attention particulière. Si, dans les essais cliniques, la tolérance rénale est globalement bonne [86], les résultats de la cohorte suisse, montre que l'utilisation du ténofovir est associée à une réduction, certes faible, mais significative du DFG au cours du temps (réduction de 10 ml/min selon l'équation de Cockcroft). Les facteurs de risque associés à cette diminution de la fonction rénale en modèle multivarié sont, outre le ténofovir, un diabète associé, une fonction rénale initiale perturbée et l'utilisation d'un IP/r [87].

De plus, des cas rapportés font état de syndromes de Fanconi apparus sous ténofovir après plusieurs mois de traitement. Ces atteintes rénales ne sont pas influencées par le niveau de CD4 et la valeur de la charge virale plasmatique, mais sont favorisées par l'association à d'autres molécules antirétrovirales comme la didanosine. Elles évoluent généralement favorablement après l'arrêt du ténofovir [88]. Une prudence particulière sera de mise chez les patients ayant des facteurs de risque de maladies rénales (diabète, cardiovasculaire, HTA...). La dégradation de la fonction rénale peut également survenir lors de l'utilisation concomitante de traitements potentiellement néphrotoxiques (antibiotiques ou antiviraux, anti-inflammatoires, produits de contraste iodés...).

**Tableau 7-XII** Atteintes rénales liées aux antirétroviraux

Type d'atteinte rénale	Médicaments en cause
IRA, nécrose tubulaire	Didanosine, ritonavir, ténofovir
IRA, néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique	Abacavir, atazanavir
Lithiases rénales	Atazanavir, indinavir, saquinavir
Tubulopathie proximale	Didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir

## **HIVAN (*HIV associated nephropathy*)**

Il s'agit d'un syndrome néphrotique d'installation brutale, avec insuffisance rénale rapidement progressive évoluant vers l'insuffisance rénale terminale en quelques mois. Elle survient essentiellement chez les sujets à peau noire et constitue la troisième cause d'insuffisance rénale chronique. Le traitement repose sur l'initiation rapide du traitement antirétroviral qui doit être débuté quel que soit le niveau des CD4 et de la charge virale. Si celui-ci ne suffit pas à réduire la protéinurie, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pourra être associé, de même qu'une courte corticothérapie.

## **Risque rénal et risque cardiovasculaire**

L'IRC est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans la population générale (augmentant jusqu'à 20 à 50 fois le risque par rapport à un sujet ayant une fonction rénale normale). L'IRC chez le patient infecté par le VIH aggrave le risque cardiovasculaire et doit être absolument prise en charge et traitée.

## **Patient en insuffisance rénale chronique et greffe rénale**

Des études récentes montrent une fréquence élevée d'erreurs de prescription des anti-rétroviraux chez les patients infectés et insuffisants rénaux. La présence d'une IRC conduit souvent à diminuer la posologie de certains médicaments (pas toujours à bon escient) et à éviter certains traitements par peur d'une intolérance rénale. La population des patients porteurs d'une IRC semble sous-traitée, ou mal traitée pour le VIH avec, chez le patient dialysé, une augmentation de la mortalité. L'amélioration de la prise en charge des patients infectés par le VIH et l'expérience acquise dans la transplantation hépatique ont permis d'ouvrir des perspectives de transplantation rénale chez les patients dialysés. Celle-ci peut être envisagée et encouragée chez des patients suivis régulièrement, ayant une infection virale contrôlée et un niveau de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup>. Elle requiert une prise en charge multidisciplinaire.

## **AUTRES COMPLICATIONS**

### **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

La prévalence de l'HTAP avant l'ère des multithérapies a été évaluée à 0,50 p. 100 [91] et elle reste stable [92]. Une étude récente dans la FHDH a évalué, en France, l'incidence à 82 pour 100 000 patients-années en 1996-1998, 139 en 1999-2001, 109 en 2002-2004 et 68 en 2005-2006, par rapport à une incidence de 0,16 pour 100 000 dans la population générale en Europe [93]. Comme chez les patients non infectés par le VIH, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Le risque d'HTAP primitive est associé à l'immunodépression (Sida et CD4), mais il reste très augmenté chez les patients ayant un taux de CD4 de plus de 500/mm<sup>3</sup> (38 pour 100 000 patients-années) par rapport à celle observée dans la population générale. Aucun effet bénéfique d'un traitement par antirétroviraux sur l'HTAP n'a été mis en évidence.

Sa physiopathologie reste complexe [94]. Le rôle direct du VIH dans l'HTAP n'a jamais été démontré [95]. Aucune différence clinique, histologique et hémodynamique n'a été retrouvée entre les patients infectés par le VIH avec HTAP et les patients non infectés avec



une HTAP primitive. Il faut éliminer une HTAP secondaire avec, en particulier, la recherche d'une cirrhose.

Le premier symptôme de l'HTAP est la dyspnée. Devant toute dyspnée, il est donc nécessaire de réaliser un bilan minimal comprenant une radiographie pulmonaire, des gaz du sang et une échocardiographie qui retrouvera des pressions pulmonaires augmentées (mesure Doppler de la vitesse maximale du flux tricuspide). Le diagnostic de certitude repose sur les résultats du cathétérisme cardiaque droit, confirmant l'HTAP et l'origine pré-capillaire. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être réalisée dans un centre spécialisé. Le traitement de l'HTAP comprend, comme dans la population générale, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les anticoagulants et les analogues de la prostacycline. Un traitement par le bosentan (antagoniste des récepteurs à l'endothéline) semble prometteur chez les sujets infectés par le VIH [96].

## Toxicité mitochondriale

La toxicité mitochondriale des antirétroviraux est surtout due aux INTI. Les formes les plus graves (acidose lactique) sont devenues rares avec les INTI récents, mais doivent être connues en raison d'une susceptibilité individuelle les rendant toujours possibles (Tableaux 7-XIII et 7-XIV).

La prise en charge impose l'arrêt du ou des INTI impliqués et leur remplacement ; les formes graves impliquent l'hospitalisation en urgence.

**Tableau 7-XIII** Facteurs de risque de toxicité mitochondriale

Hiérarchie des INTI du plus au moins toxique : stavudine + didanosine > zidovudine > ténofovir-lamivudine + emtricitabine-abacavir
Association stavudine + didanosine
Association ténofovir + didanosine
Association ribavirine avec didanosine ou stavudine
Femme
Grossesse (3 <sup>e</sup> trimestre)
Obésité
Immunodépression profonde (passée ou actuelle)

**Tableau 7-XIV** Symptômes et atteintes viscérales de la toxicité mitochondriale

Symptômes généraux	
Hyperlactatémie symptomatique	
– asthénie, fatigabilité musculaire, amaigrissement	
– lactatémie contrôlée > 2,5 mmol/l	
Acidose lactique :	
– dyspnée, troubles digestifs, puis défaillance multiviscérale (rein, foie, détresse respiratoire)	
– lactatémie > 5 mmol/l, pH < 7,35	
Toxicité d'organe	INTI le plus impliqué
Neuropathie	Didanosine, stavudine
Pancréatite	Didanosine, stavudine
Myopathie	Zidovudine
Lipo-atrophie	Stavudine, zidovudine
Tubulopathie	Ténofovir

## Vieillesse prématurée

Plusieurs des manifestations cliniques évoquées dans ce chapitre ont fait envisager un vieillissement prématuré des personnes infectées par le VIH. Ces manifestations touchent le métabolisme (risque cardiovasculaire accru dû à un dysfonctionnement endothélial et à une atteinte athérogène des vaisseaux, diabète), l'os (ostéoporose et ostéopénie), le rein, et pourraient également intervenir dans la survenue de certains cancers. Elles pourraient résulter, d'une part, du VIH lui-même qui, à long terme, entraînerait une immunosénescence conduisant à une déplétion de la réponse immunitaire et à un état inflammatoire de bas niveau [97] et, d'autre part, de certains traitements antirétroviraux.

Des données expérimentales récentes obtenues à partir de lignées cellulaires en culture et sur le tissu adipeux de patients infectés par le VIH montrent le rôle de certaines molécules antirétrovirales qui seraient à l'origine d'un vieillissement prématuré. Les INTI thymidiques conduisent, du fait de leur toxicité mitochondriale, à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et induisent un vieillissement accéléré des cellules [98]. Ils entraînent également des mutations de l'ADN mitochondrial, altération reconnue comme inductrice d'un vieillissement cellulaire accéléré [99, 100]. Par leur impact négatif sur l'activité d'une enzyme impliquée dans le maintien des chromosomes, la télomérase, certains INTI comme la zidovudine induisent un raccourcissement des télomères qui pourrait intervenir dans ce processus de vieillissement accéléré [101, 102].

Certains IP entraînent des anomalies au niveau du noyau avec une accumulation de prélamine A, composé toxique impliqué dans des pathologies très sévères de vieillissement prématuré comme la progéria [103-105]. Cette accumulation résulterait de l'inhibition par certains IP de l'enzyme qui entraîne la maturation de la prélamine A en lamine A [106]. Il a été par ailleurs noté que la protéine Vpr du VIH est capable d'altérer la lamina et l'intégrité de l'enveloppe nucléaire [107]. Ces données nécessitent d'être confirmées par des études cliniques.

### **Points forts**

- Les complications observées à long terme au cours de l'infection par le VIH – lipodystrophie, troubles métaboliques, lipidiques ou glucidiques, morbidités cardiovasculaires, modifications osseuses – sont multifactorielles, liées aux traitements antirétroviraux mais aussi à l'infection par le VIH.
- L'infection par le VIH est dorénavant considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire en soi.
- L'infection par le VIH pourrait accélérer certains processus de vieillissement.
- Les patients présentant une hépatite chronique C et/ou B ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse, encore majoré en cas de cirrhose.
- L'amélioration de la prise en charge des patients infectés par le VIH et l'expérience acquise dans la transplantation hépatique permettent d'envisager la greffe chez les patients en dialyse ou au stade de cirrhose.

### **Le groupe d'experts recommande :**

- dans le cadre de la prise en charge des complications métaboliques : a) la suivi des règles hygiéno-dietétiques et l'arrêt du tabac ; b) la modification du traitement antirétroviral avec l'utilisation des molécules les moins toxiques ; c) avant d'envisager, si nécessaire, un traitement spécifique de ces anomalies métaboliques ;
- d'inscrire dans le bilan annuel de synthèse l'évaluation des différents risques métaboliques ;

- d'évaluer l'impact à court et moyen terme des nouvelles molécules sur les complications et co-morbidités liées aux traitements antirétroviraux dans le cadre d'essais thérapeutiques ;
- de dépister une atteinte rénale précoce liée au VIH et/ou aux traitements antirétroviraux ;
- de rechercher un dysfonctionnement cognitif chez des patients âgés de plus de 50 ans et/ou co-infectés par le VHC, en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés d'organisation dans la vie quotidienne. Il est important de promouvoir les consultations d'évaluation et de prise en charge des fonctions cognitives.

## BIBLIOGRAPHIE

1. NGUYEN A, CALMY A, SCHIFFER V et al. Lipodystrophy and weight changes : data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. *HIV Med*, 2008, 9 : 142-150.
2. GALLANT JE, STASZEWSKI S, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292 : 191-201.
3. LAGATHU C, EUSTACE B, PROT M et al. Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 489-500.
4. KIM MJ, LECLERCQ P, LANOY E et al. A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients : the ANRS EP29 Lipostop Study. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 1273-1283.
5. MOYLE GJ, SABIN CA, CARTLEDGE J et al. RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*, 2006, 20 : 2043-2050.
6. MURPHY R, ZHANG J, HAFNER R et al. and ACTG A5110 Team. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a nonthymidine analogue or nucleoside-sparing regimen in patients with peripheral lipodystrophy : 48-week final results of ACTG A5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial. 13<sup>th</sup> CROI, Denver, 2006, abstract 755.
7. VALANTIN MA, LANOY E, BENTATA M et al. Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipodystrophy : results from the 96 week randomized ANRS 108 NONUKE trial. *HIV Med*, 2008, *in press*.
8. VALANTIN MA, AUBRON-OLIVIER C, GHOSN J et al. Poly lactic acid implants (New-Fill®) to correct facial lipodystrophy in HIV-infected patients : results of an open-label study VEGA. *AIDS*, 2003, 17 : 2471-2478.
9. CARBONNEL E, CLAUDY A. Correction par Eutrophill® des lipo-atrophies faciales des malades infectés par le VIH. *Ann Dermatol Veénéréol*, 2005, 132 : 521-524.
10. LEVAN P, NGUYEN TH, LALLEMAND F et al. Correction of facial lipodystrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS*, 2002, 16 : 1985-1987.
11. CARR A, WORKMAN C, CAREY D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 363 : 429-438.
12. SLAMA L, LANOY E, VALANTIN MA et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy : a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther*, 2008, 13 : 67-76.
13. FALUTZ J, ALLAS S, BLOT K et al. Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. *N Engl J Med*, 2007, 357 : 2359-2370.
14. KOHLI R, SHEVITZ A, GORBACH S et al. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med*, 2007, 8 : 420-426.
15. LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Changes in causes of death among adults infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) between 2000 and 2005. The « Mortalité 2000 & 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS*, 2008, *in press*.
16. KLEIN D, HURLEY LB, QUESENBERRY CP et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection ? *J AIDS*, 2002, 30 : 471-477.

17. TRIANT VA, LEE H, HADIGAN C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 : 2506-2512.
18. OBEL N, THOMSEN HF, KRONBORG G et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals : a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 : 1625-1631.
19. FRIIS-MØLLER N, WEBER R, REISS P et al. DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*, 2003, 17 : 1179-1193
20. SAVÈS M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 292-298.
21. BÉNARD A, TESSIER JF, RAMBELOARISOA J et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour : prospects for prevention ? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10 : 378-383.
22. MARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*, 2003, 17 : 2479-2486.
23. FRIIS-MØLLER N, REISS P, SABIN CA et al. DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2007, 356 : 1723-1735.
24. SABIN CA, WORM SW, WEBER R et al. DAD Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study : a multi-cohort collaboration. *Lancet*, 2008, 371 : 1417-1426.
25. EL-SADR WM, LUNDGREN JD, NEATON JD et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355 : 2283-2296.
26. KULLER L, SMART STUDY GROUP. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 139.
27. CALMY A, NGUYEN A, MONTECUCCO F et al. The Staccato study team. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial : STACCATO. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 140.
28. HSUE PY, LO JC, FRANKLIN A et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*, 2004, 109 : 1603-1608.
29. MERCIÉ P, THIÉBAUT R, AURILLAC-LAVIGNOLLE V et al. Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med*, 2005, 6 : 380-387.
30. LORENZ MW, STEPHAN C, HARMJANZ A et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2008, 196 : 720-726.
31. HSUE PY, HUNT PW, SINCLAIR E et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS*, 2006, 20 : 2275-2283.
32. Recommandations de la Haute Autorité en santé, 2005 ([www.HAS-sante.fr](http://www.HAS-sante.fr)).
33. ASLANGUL E, ASSOUMOU KL, BITTAR R et al. ANRS 126, a prospective, randomized, open label trial comparing the efficacy and safety of rosuvastatin versus pravastatin in HIV-infected subjects receiving ritonavir boosted PI with lipid abnormalities. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference, October 24-27, 2007, Madrid, Spain, abstract PS7/2.
34. SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al. Factor related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 1396-1405.
35. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J, IDF EPIDEMIOLOGY TASK FORCE CONSENSUS GROUP. The metabolic syndrome : a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366 : 1059-1062.
36. DECODE STUDY GROUP, THE EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP. Glucose tolerance and cardiovascular mortality : comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*, 2001, 161 : 397-405.
37. ROUBENOFF R, SCHMITZ H, BAIROS L et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise : case report and proof of principle. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 390-393.
38. GUFFANTI M, CAUMO A, GALLI L et al. Switching to unboosted atazanavir improves glucose tolerance in highly pretreated HIV-1 infected subjects. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156 : 503-509.

39. AFSSAPS, HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation) : recommandations. Paris, novembre 2006
40. NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, *356* : 2457-2471.
41. HADIGAN C, RABE J, GRINSPOON S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, *87* : 4611-4615.
42. SLAMA L, LANOY E, VALANTIN MA et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy : a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther*, 2008, *13* : 67-76.
43. SUTINEN J, HÄKKINEN AM, WESTERBACKA J et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy : a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 199-207.
44. DIOP ME, BASTARD JP, MEUNIER N et al. Inappropriately low glycosylated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006, *12* : 1242-1247.
45. SERVOSS J, KITCH D, ANDERSEN J et al. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J AIDS*, 2006, *43* : 320-323.
46. SORIANO V, PUOTI M, GARCIA-GASCO P et al. Liver toxicity of antiretroviral drugs. *AIDS*, 2008, *22* : 1-13.
47. WIT FW, WEVERLING GJ, WEEL J et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis*, 2002, *186* : 23-31.
48. SULKOWSKI M, THOMAS D, MEHTA S et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy : role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, *35* : 182-189.
49. GATHE J, COOPER DA, FARTHING C et al. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients : 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis*, 2006, *43* : 1337-1346.
50. MIALHES P, TRABAUD MA, PRADAT P et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis B virus (HBV) and HIV coinfection : relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : 624-632.
51. CHAUVEL O, LACOMBE K, BONNARD P et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 1115-1126.
52. CASTÉRA L, LOKO MA, LE BAIL B et al. Neau & the groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France comparison with HCV monoinfected patients matched for body mass index and HCV genotype *Alimentary Pharmacol Ther*, 2007, *26* : 1489-1498.
53. VALANTIN M.-A, INGILIZ P, CHARLOTTE F et al. Liver histology and hepatic mitochondrial function in HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy with chronic transaminase elevation. Poster number n° 223/#961. 15<sup>th</sup> CROI, February 3-6, 2008, Boston.
54. LEMOINE M, BARBU V, GIRARD PM et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR $\gamma$  is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : 387-395.
55. MALLET V, BLANCHARD P, VERKARRE V et al. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS*, 2007, *21* : 187-192.
56. CAZANAVERA C, DUPONA M, LAVIGNOLLE-AURILLAC V et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients : prevalence and associated factors. *AIDS*, 2008, *22* : 395-402.
57. AMOROSA V, TEBAS P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 108-114.
58. AMIEL C, SLAMA L, BAUDOIN C et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res*, 2004, *19* : 402-409.
59. MONDY K, YARASHESKI K, POWDERLY WG et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*, 2003, *36* : 482-490.
60. ARNSTEN JH, FREEMAN R, HOWARD AA et al. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 1014-1020.
61. BROWN TT, QAQISH RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a meta-analytic review. *AIDS*, 2006, *20* : 2165-2174.
62. BOLLAND MJ, GREY AB, GAMBLE GD et al. Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, *92* : 4522-4528.
63. YIN M, DOBKIN J, BRUDENEY K, BECKER C et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ post-menopausal women. *Osteoporos Int*, 2005, *16* : 1345-1352.

64. JONES S, RESTREPO D, KASOWITZ A et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in elderly. *Osteoporos Int*, 2008, *19* : 913-918.
65. MCCOMSEY GA, KENDALL MA, TEBAS P et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decrease bone mineral density in HIV. *AIDS*, 2007, *21* : 2473-2482.
66. MORSE CG, MICAN JM, JONES EC et al. Joe GO The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2007, *44* : 739-748.
67. MARY-KRRAUSE M, BILLAUD E, POIZOT-MARTIN I et al. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients : impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006, *20* : 1627-1635.
68. ROBERTSON KR, SMURZYNSKI M, PARSONS TD et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*, 2007, *21* : 1915-1921.
69. BHASKARAN K, MUSSINI C, ANTINORI A et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*, 2008, *63* : 213-221.
70. ANTINORI A, ARENDT G, BECKER JT and al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007, *69* : 1789-1799.
71. VALCOUR V, YEE P, WILLIAMS AE et al. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection. The Hawaii Aging with HIV Cohort. *J NeuroViro*, 2006, *12* : 387-391.
72. GRABAR S, LAURENCE WEISS L, COSTAGLIOLA D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 4-7.
73. VALCOUR V, PAUL R. HIV infection and dementia in older adults. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 1449-1454.
74. VALCOUR VG, SACKTOR NC, PAUL RH et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients. The Hawaii Aging With HIV Cohort. *J AIDS*, 2006, *43* : 405-410.
75. NATH A, HAUSER KF, WOJNA V et al. Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse *J AIDS*, 2002, *31* : S62-S69.
76. DIAZ-ARRASTIA R, GONG Y, KELLY CJ et al. Host genetic polymorphisms in human immunodeficiency virus-related neurologic disease. *J NeuroViro*, 2004, *10* (Suppl. 1) : 67-73.
77. LETENDRE S, CYSIQUE L, SHI C et al. HIV and HCV are associated with worse neuropsychological performance in Anhui, China (abstract n° 413). 15<sup>th</sup> CROI, Boston (USA), 3-6 February 2008.
78. BREW BJ. Evidence of a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, 2004, *18* (Suppl. 1) : S75-S78.
79. GRANT I, SACKTOR N, McARTHUR J. HIV neurocognitive disorders. *In* : HE Gendelman, I Grant, IP Everall IP et al. The neurology of AIDS. New York, Oxford University Press, 2005 : 357-373.
80. PRICE, RW, EPSTEIN LG, BECKER JT et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology*, 2007, *69* : 1781-1788.
81. LETENDRE SL, MCCUTCHAN JA, CHILDERS ME et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*, 2004, *56* : 416-423.
82. 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* : 65-70.
83. TOZZI V, BALESTRA B, SALVATORI MF et al. Changes in cognition during HAART : comparison of two different scoring systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-dementia. (abstract n° 391). 15<sup>th</sup> CROI, Boston (USA), 3-6 February 2008.
84. LANOY E, BENTATA M, GUIGUET M et al. Improvement of survival after a neurological AIDS defining event over time (abstract PS 1/3). 11<sup>th</sup> European AIDS Conference, Madrid (Spain), 24-27 October 2007.
85. LUCAS GM, LAU B, ATTA MG et al. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals : a tale of two races. *J Infect Dis*, 2008, *in press*.
86. ARRIBAS JR, POZNIAK AL, GALLANT JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients. *J AIDS*, 2008, *47* : 74-78.
87. GOICOECHEA M, LUI S, BEST B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor based therapy. *J Infect Dis*, 2008, *197* : 102-108.
88. ZIMMERMANN AE, PIZZOFERRATO T, BEDFORD J et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease : a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 283-290.
89. WYATT CM, ARONS RR, KLOTMAN PE et al. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV : risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS*, 2006, *20* : 561-565.

90. SZCZECH L, GANGE S, VAN DER HORST C et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int*, 2002, *61* : 195-202.
91. SPEICH R, JENNI R, OPRAVIL M et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest*, 1991, *100* : 1268-1271.
92. SITBON O, LASCoux-COMBE C, DELFRAISSY JF et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, *177* : 108-113.
93. MARY-KRAUSE M, COSTAGLIOLA D ON BEHALF THE ANRS CO4 FHDH CLINICAL EPIDEMIOLOGY GROUP. What about primary pulmonary hypertension in HIV infection in the ERA of combination antiretroviral therapy ? 13<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases. Lisbon, Portugal, 26-28 March 2008.
94. HSUE PY, DEEKS SG, FARAH HH et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS*, 2008, *22* : 825-833.
95. HUMBERT M, MONTI G, FARTOUK M et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension : comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J*, 1998, *11* : 554-559.
96. SITBON O, GRESSIN V, SPEICH R et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, *170* : 1212-1217.
97. APPAY V, SAUCE D, Immune activation and inflammation in HIV-1 infection : causes and consequences, *J Pathol*, 2008, *217* : 231-241.
98. CARON M, AUCLAIR M, VISSIAU A et al. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. *Antivir Ther*, 2008, *13* : 27-38.
99. TRIFUNOVIC A, WREDENBERG A, FLAKENBERG M et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 2004, *429* : 417-423.
100. KUJOTH GC, HIONA A, PUGH TD et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 2005, *309* : 481-484.
101. OLIVERO OA. Mechanisms of genotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Environ Mol Mutagen*, 2007, *48* : 215-223.
102. YAMAGUCHI T, TAKAYAMA Y, SAITO M et al. Telomerase-inhibitory effects of the triphosphate derivatives of some biologically active nucleosides. *Nucl Acids Res Suppl*, 2001 : 211-212.
103. CARON M, AUCLAIR M, STERLINGOT H et al. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS*, 2003, *17* : 2437-2444.
104. CARON M, AUCLAIR M, DONADILLE B et al. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death Differ*, 2007, *14* : 1759-1767.
105. OBERDOERFFER P, SINCLAIR DA. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, *8* : 692-702.
106. COFFINIER C, HUDON SE, FARBER EA et al. HIV protease inhibitors block the zinc metalloproteinase ZMPSTE24 and lead to an accumulation of prelamin A in cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, *104* : 13432-13437.
107. DE NORONHA CM, SHERMAN MP, LIN HW et al. Dynamic disruptions in nuclear envelope architecture and integrity induced by HIV-1 Vpr. *Science*, 2001, *294* : 1105-1108.

# ANNEXE 1. BATTERIE COURTE DE DÉPISTAGE DES TROUBLES COGNITIFS

## Épreuve des cinq mots<sup>(1)</sup>

L'épreuve des cinq mots est un test simple et rapide (2 minutes). Elle a été validée pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer.

L'épreuve consiste à faire apprendre au patient une liste de cinq mots et à en étudier la restitution. Elle comporte deux temps. Le premier consiste à étudier l'apprentissage de la liste. Il s'agit de s'assurer que l'information (la liste des cinq mots) a bien été mémorisée par le patient. Après une épreuve interférente permettant de détourner l'attention du patient pendant un temps suffisant, l'étape de rappel différé consiste en l'étude de la mémorisation proprement dite, le score doit être normalement égal à 5 (une amélioration nette du score par l'indiçage est habituellement observée en cas d'atteinte sous-corticale).

<b>CONSIGNES</b>
<p><b>1. Montrer la liste</b> Faire lire la liste au patient : « Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de la retenir, je vous la redemanderai tout à l'heure. »</p> <p>Musée Limonade Sauterelle Passoire Camion</p>
<p><b>2. Interroger le patient</b> « Pouvez-vous me dire en regardant la liste, quel est le nom de la boisson, l'ustensile de cuisine, le véhicule, le bâtiment, l'insecte ? »</p>
<p><b>3. Retourner la liste et interroger à nouveau le patient</b> « Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? »</p>
<p><b>4. Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci, demander :</b> « Quel était le nom de ..... » en fournissant l'indice correspondant</p>
<p><b>5. Compter le nombre de bonnes réponses</b> (= score d'apprentissage) Si score = 5, l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6 Si score &lt; 5, remontrer la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés, puis retourner la liste et demander au patient les mots non rappelés en réponse à leurs indices. Le but est de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots</p>
<p><b>6. Poursuivre la consultation médicale et faire d'autres tests</b> Le but est de détourner l'attention du patient pendant 3 à 5 minutes. Par exemple, en explorant ses capacités visuoconstructives ou son orientation temporo-spatiale</p>
<p><b>7. Interroger à nouveau le patient</b> « Pouvez-vous me donner les 5 mots ? ». Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci demander : « quel était le nom de... », en fournissant l'indice correspondant</p>
<p><b>8. Compter le nombre de bonnes réponses</b> (= score de rappel différé)</p>

(1) D'après Dubois B, Touchon J, Portet F et al. Presse Méd, 2002, 31, 1696-1699.



## Batterie rapide d'efficacité frontale<sup>(1)</sup>

### Objectif de l'outil et description

Cette échelle est destinée à permettre une évaluation rapide des fonctions exécutives au lit du patient. Elle comprend les items suivants : similitudes, évocation lexicale, séquences motrices, consignes conflictuelles, *go-no go*, recherche du comportement de préhension.

### Cotation

Chaque item est noté de 0 à 3, permettant un score total de 0 à 18.

Pour des sujets ayant été scolarisé au moins jusqu'au niveau du collège, un score inférieur à 16 peut être considéré comme pathologique ; le *cut-off* est inférieur à 15 pour des patients de niveau inférieur.

Test	Cotation
<p><b>1. Similitudes</b> (conceptualisation)</p> <p>« En quoi se ressemblent :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>une banane et une orange</li><li>une table et une chaise</li><li>une tulipe, une rose et une marguerite »</li></ul> <p>Si le patient donne une réponse complètement incorrecte (il dit par exemple : « ceux-ci n'ont rien en commun ») ou en partie incorrecte (« les deux ont une écorce »), vous l'aidez en disant : « la banane et aussi l'orange sont un fruit ». N'attribuez cependant aucun point pour la réponse. N'aidez pas avec les items suivants</p>	Nombre de réponses correctes :   ____
<p><b>2. Fluence verbale</b> (flexibilité mentale)</p> <p>« Dites-moi autant de mots que possible qui commencent par la lettre s, sauf des prénoms ou des noms propres »</p> <p>Donnez 1 minute de temps pour l'épreuve</p> <p>Si le patient n'a pas répondu au bout de 5 secondes, dites : « par exemple, serpent ». Si le patient ne répond pas pendant 10 secondes, faites-lui une autre suggestion et dites : « n'importe quel mot qui commence par la lettre s »</p>	0 = moins de 3 mots 1 = 3 à 5 mots 2 = 6 à 9 mots
<p><b>3. Séquence motrice de Luria</b> (programmation)</p> <p>« Regardez exactement ce que je fais »</p> <p>L'examineur est assis devant le patient et il effectue seul trois fois la séquence « poing-bord de main-paume » de la main gauche.</p> <p>« Faites la même chose de la main droite d'abord avec moi puis tout seul »</p> <p>L'examineur effectue la série avec le patient trois fois et dit ensuite : « maintenant faites le tout seul »</p>	0 = ne peut pas effectuer 3 séquences consécutives correctement, même avec l'aide de l'examineur 1 = échoue seul, mais peut effectuer 3 séquences correctes à l'aide de l'examineur 2 = peut effectuer seul au moins 3 séquences consécutives correctement 3 = peut effectuer seul 6 séquences consécutives correctement

(1) D'après Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al. Neurology, 2000, 55 : 1621-1626.

Test	Cotation
<p><b>4. Consignes conflictuelles</b> (sensibilité à l'interférence)  « Tapez deux fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1  « Taper une fois quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2  L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = tape au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur  1 = plus de 2 erreurs  2 = 1 ou 2 erreurs  3 = aucune erreur  9 = refusé/abandonné</p>
<p><b>5. Go-no go</b> (inhibition de comportement)  « Tapez une fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1  « Ne taper pas quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2  L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = frappe au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur  1 = plus de 2 erreurs  2 = 1 ou 2 erreurs  3 = aucune erreur</p>
<p><b>6. Comportement d'utilisation</b> (autonomie environnementale)  L'examinateur est assis devant le patient. Le patient met ses mains sur ses genoux plaçant ses paumes en haut. Sans rien dire et sans regarder le patient, l'examinateur place ses mains à la proximité de celles du patient et touche les paumes des deux mains du patient pour voir s'il saisit sa main  Si le patient prend sa main, l'examinateur essaye de nouveau après avoir dit : « ne me prenez pas mes mains cette fois-ci »</p>	<p>3 = ne prend pas la main de l'examinateur  2 = hésite et demande ce qu'elle/il doit faire  1 = prend la main de l'examinateur sans hésiter  0 = prend la main de l'examinateur bien qu'on lui ait dit de ne pas prendre la main</p>
	<p>Total de la BREF :  ____ </p>