

12

Complications des traitements antirétroviraux

Les progrès de la thérapeutique antirétrovirale ont profondément changé l'évolution de l'infection par le VIH. Leur efficacité, l'absence d'éradication du virus envisageable actuellement et enfin, plus récemment, la place réduite de l'interruption thérapeutique en tant que stratégie de traitement au long cours impliquent de concevoir le traitement de la maladie VIH comme un traitement chronique qui devra être administré sur plusieurs décennies.

La réduction de la mortalité a conduit à l'allongement de la vie et au vieillissement des patients. Les conséquences de ce vieillissement de la population, du maintien nécessaire du traitement antirétroviral et de l'infection par le VIH elle-même au long cours sont encore mal connues.

Utiliser au mieux les antirétroviraux pour prévenir et/ou traiter la lipodystrophie, mieux appréhender l'utilisation des hypolipémiants et mieux prévenir le risque cardiovasculaire sont des enjeux très importants.

ANOMALIES DE LA RÉPARTITION DES GRAISSES

Les anomalies de répartition des graisses représentent une part importante et préoccupante de la prise en charge des patients infectés par le VIH. Leur gestion médicale est difficile ; elles peuvent être à l'origine d'une interruption du traitement antirétroviral par le patient. Au cours de ces dernières années, les résultats de plusieurs études ont permis de mieux cerner leurs causes et de mieux identifier les choix thérapeutiques qui permettront peut-être de mieux prévenir et de corriger cette lipodystrophie.

Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie

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

Deux présentations cliniques sont à distinguer :

– une fonte adipeuse, ou lipoatrophie, située plus volontiers au niveau du visage (aspect émacié caractéristique), des fesses et des membres, avec une 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, hypotrophie et hypertrophie, peuvent coexister chez un même patient ; elles sont souvent associées à des troubles lipidiques et glucidiques.

L'examen clinique est essentiel pour évaluer les anomalies de répartition des graisses. Les mesures du poids, du tour de taille, du tour de hanches ainsi que du tour de poitrine sont les seules mesures facilement réalisables en pratique. Elles doivent être réalisées avant l'introduction de toute thérapeutique antirétrovirale, puis à intervalles réguliers (une fois par an) sous traitement (Ala).

La quantification du tissu adipeux est possible mais réservée en pratique aux essais thérapeutiques. Deux méthodes sont validées :

- la tomодensitométrie abdominale avec coupe en L4, couplée à un procédé d'analyse d'images qui permet la mesure quantitative du tissu adipeux abdominal sous-cutané et abdominal périveriscéral ;

- le DEXA-scan permet une évaluation quantitative de la répartition segmentaire des graisses de l'organisme, mais ne permet pas de différencier la graisse viscérale et la graisse sous-cutanée au niveau du tronc.

À titre indicatif, dans l'étude ANRS 121 HIPPOCAMPE, la masse graisseuse périphérique était en moyenne de 6,7 kg avant tout traitement chez des patients ayant un indice de masse corporelle à 23 kg/m² [données non publiées]. En revanche, dans l'étude ANRS 113 LIPIOT chez des patients lipoatrophiques ayant une médiane d'exposition aux antirétroviraux de plus de 7 ans, la masse graisseuse périphérique variait entre 2,6 et 3,2 kg, correspondant à une diminution d'environ 50 p. 100 [1].

Épidémiologie

Dans les cohortes Aquitaine et Aproco, la prévalence de la lipodystrophie était élevée (38 à 62 p. 100 respectivement) après une durée moyenne d'exposition aux antirétroviraux supérieure à 32 mois et une durée d'exposition aux inhibiteurs de protéase supérieure à 15 mois. Au moins un signe de lipoatrophie était retrouvé chez 15 et 21 p. 100 de ces patients dans ces deux études respectivement. L'augmentation de volume de l'abdomen et des seins étaient les deux signes les plus fréquemment recensés dans la lipohypertrophie. Celle-ci était présente chez 12 p. 100 des patients dans la cohorte Aquitaine et chez 17 p. 100 des patients dans la cohorte Aproco [2, 3]. Enfin, dans la cohorte Aproco, la lipohypertrophie était significativement associée aux troubles métaboliques glucidiques et lipidiques [2]. Cette fréquence des troubles lipodystrophiques est à relier à l'utilisation importante de la stavudine ou de l'association stavudine + didanosine dans ces études.

D'autres facteurs comme l'âge, l'ancienneté et la sévérité de l'infection par le VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux et l'indice de masse corporelle ont été associés à ces anomalies de répartition des graisses [2, 3].

La prévalence des lipoatrophies semble plus faible aujourd'hui. En effet, dans une étude plus récente comparant ténofovir + lamivudine + efavirenz à stavudine + lamivudine + efavirenz, dans une population de patients naïfs, la fréquence d'anomalies de répartition des graisses était estimée à 3 p. 100 dans le bras ténofovir et à 19 p. 100 dans le bras stavudine à la semaine 144 [4]. Ces résultats préliminaires sont à interpréter avec prudence. Des études évaluant l'impact des antirétroviraux les plus récents sur plusieurs années, sur le tissu adipeux et le métabolisme glucidique et lipidique, sont nécessaires.

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 [5]. Ils diminuent l'ADN mitochondrial, et l'expression des protéines de la chaîne respiratoire. La stavudine et, possiblement, la zidovudine induisent une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocy-

tes [6]. Ils agissent sur la différenciation adipocytaire en inhibant la maturation terminale du facteur de transcription SREBP-1 et sont impliqués dans l'activation de la production de cytokines pro-inflammatoires.

Les antirétroviraux les plus délétères au sein des INTI sont la stavudine seule ou combinée à la didanosine et, au sein des IP, l'indinavir ; l'effet propre de chacune des molécules est cependant difficile à identifier [7].

Prise en charge d'une lipodystrophie

Devant un patient présentant une lipodystrophie, le médecin devra rechercher les antécédents cardiovasculaires, reprendre l'histoire de la maladie VIH et l'historique des antirétroviraux (efficacité, toxicité), évaluer l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires. Un bilan plus complet peut être proposé auprès d'une diététicienne. L'existence d'anomalies de répartition des graisses doit faire rechercher systématiquement des anomalies métaboliques lipidiques et glucidiques, qui devront ensuite être suivies et traitées.

Prise en charge d'une lipoatrophie

Le traitement univoque de la lipoatrophie n'existe pas. C'est un ensemble d'options thérapeutiques qui permettront peut-être, dans l'avenir, une correction de la lipoatrophie ressentie par les patients. Dans la prise en charge de ce trouble de la répartition des graisses, trois niveaux d'intervention peuvent être distingués.

Premier temps : modification du traitement antirétroviral

C'est la première étape indispensable : plusieurs cas de figure sont possibles.

Le traitement antirétroviral comporte un dérivé thymidinique (zidovudine ou stavudine). S'il s'agit de la stavudine, celle-ci doit être remplacée par un INTI moins toxique (ténofovir, abacavir). S'il s'agit de la zidovudine, son remplacement mérite d'être envisagé (Ala). En effet, plusieurs études ont démontré le bénéfice de l'arrêt de certains INTI, en particulier des dérivés de la thymidine (stavudine et zidovudine), sur la graisse périphérique sous-cutanée.

La substitution de la stavudine par l'abacavir a permis d'observer une amélioration significative de la graisse périphérique sous-cutanée évaluée par DEXA-scan. Des résultats équivalents ont été mis en évidence après remplacement de la stavudine par le ténofovir. Dans ces études, le gain de tissu adipeux par rapport à la masse adipeuse de départ variait de 10 à 17 p. 100 48 semaines après le changement. Dans l'étude MITOX, 107 semaines après la substitution (stavudine/zidovudine vers abacavir), l'augmentation de la masse adipeuse périphérique était estimée à 35 p. 100, mais sans perception de bénéfice clinique pour les patients [8].

Le traitement comporte des INTI non thymidiques. On peut proposer un traitement sans INTI. Deux études ont démontré le bénéfice de l'interruption de tous les nucléosides [9, 10]. Le traitement comporte alors un INNTI + IP/r ou 2 IP/r (Alb). Ce type d'association devra tenir compte de l'historique du traitement antirétroviral, des échecs et des résistances éventuelles.

Les études ACTG A5110 et ANRS 108 NONUKE ont évalué l'impact de l'arrêt de tous les INTI sur la graisse périphérique sous-cutanée. À 48 semaines, le gain de graisse périphérique était significativement plus élevé chez les patients qui recevaient une combinaison antirétrovirale incluant INNTI + IP/r (névirapine + lopinavir/r pour l'ACTG A5110) par rapport au groupe contrôle qui poursuivait les INTI. Cette augmentation de graisse sous-cutanée est estimée à 12 et 18 p. 100 de la masse graisseuse périphérique à l'inclusion dans les études NONUKE et ACTG A5110 respectivement.

Dans tous les cas, toute modification du traitement antirétroviral doit conduire à une réévaluation de la charge virale plasmatique dans les deux mois qui suivent le changement.

Second temps : intervention réparatrice

La lipoatrophie a un retentissement psychologique important sur les patients. Il est possible de proposer une intervention réparatrice, surtout au niveau du visage. Certaines techniques sont chirurgicales, d'autres peuvent être effectuées en cabinet de ville.

Chirurgie : autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman. Un prélèvement de graisse du patient est effectué à un endroit où elle est en quantité normale ou excédentaire, le plus souvent au niveau abdominal. La graisse est centrifugée puis 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 permet un maintien au-delà d'un an sans complications [11]. La graisse peut parfois se résorber en quelques années et une ré-intervention chirurgicale peut être nécessaire. Praticé depuis 1998, l'acte chirurgical a été inscrit en mars 2005 au catalogue commun des actes médicaux, dans l'indication spécifique des lipoatrophies iatrogènes liées au VIH, permettant sa prise en charge après accord préalable des organismes de couverture sociale. Les services hospitaliers pratiquant cette méthode par des chirurgiens formés sont peu nombreux et le délai d'attente est long (de 12 à 18 mois).

Techniques médicales. Elles utilisent des produits de comblement. Il existe de nombreux produits plus ou moins résorbables. Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques 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. Ces produits obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant d'un marquage CE (Certification européenne, soit un équivalent d'AMM).

Sont à envisager les produits résorbables (acide polylactique [New Fill[®]] et acide hyaluronique) et les produits lentement et non résorbables, comme les polyacrylamides (type Aquamid[®] et Eutrophill[®]) et le BioAlcamid[®].

Acide polylactique (New Fill[®]) : résorbable (en environ 1 an à 1,5 an) et immunologiquement inerte, l'acide polylactique est plus un produit d'épaississement du derme qu'un véritable produit de comblement. Il est utilisé depuis plus de 10 ans en chirurgie orthopédique et maxillofaciale ainsi que pour 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 lipoatrophie des patients VIH a été bien démontrée [12]. La probabilité de ré-injection, estimée selon la méthode de Kaplan-Meier, est de 45 p. 100 15 mois après la fin du traitement. La durée de l'efficacité du traitement peut être estimée de 1 à 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 lipoatrophies profondes et anciennes, le New Fill[®] n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si, après une série de cinq injections, aucun bénéfice substantiel n'est noté.

Depuis février 2005, le New Fill[®] et l'acte d'injection sont pris en charge à 100 p. 100 pour les personnes infectées par le VIH [13]. (Les modalités de remboursement du New Fill[®] et de l'acte d'injection et la liste des médecins injecteurs sont disponibles sur le site : <http://www.trt-5.org/article16.html>.)

Acide hyaluronique : c'est un polysaccharide, composant de la matrice extracellulaire du derme. Bien toléré, il agit en piégeant l'eau et possède de fortes propriétés volumatrices. Mais la résorption du produit est rapide (quelques mois) et son utilisation revient assez cher à force de « retouches ». Le Restylane SubQ[®], une nouvelle forme, serait plus stable et plus durable (de 6 à 18 mois).

Eutrophill[®] (ProCytech) [14] : ce gel de polyacrylamide est formulé pour agir comme substitut temporaire de la matrice extracellulaire et être dégradé progressivement sur envi-

ron 5 ans. Des essais cliniques évaluant la tolérance et l'efficacité de l'Eutrophil® sont en cours, ainsi qu'un accès compassionnel à ce produit.

BioAlcamid® (Polymékon) [15] : le BioAlcamid® est un gel d'alkylimide non résorbable. Il n'est pas injecté dans le derme comme les *fillers*, mais sous le derme, comme la graisse dans la technique de Coleman. C'est une endoprothèse injectable qui permet d'apporter des volumes moyens à importants et donc de combler des lipoatrophies profondes en une seule séance, avec un résultat immédiatement visible. Une membrane souple et stable de 0,02 mm d'épaisseur (encapsulation périprothétique) se forme autour du gel. Le recul sur ce produit en France est de 1,5 an, son effet semble permanent. C'est une technique plus chirurgicale, l'aiguille d'injection étant assez grosse (type trocart). Le BioAlcamid® a l'avantage d'être extractible en cas de correction excessive. Le coût se situe entre 1 000 et 1 200 euros pour une lipoatrophie moyenne, à la charge du patient.

Lipoatrophie sévère des fessiers. Dans les cas très sévères, la position assise ou la marche est intenable, source de souffrances et de handicap fonctionnel. Le BioAlcamid® est très efficace pour restaurer les pertes de volume, quelles que soient leur importance et leur localisation au niveau des fesses. Il faut compter un volume minimal de 100 ml par fesse pour que le résultat soit satisfaisant, soit 4 000 euros de produit, auxquels il faut ajouter les honoraires du chirurgien. 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. Néanmoins, elles améliorent indirectement l'assise en répartissant mieux les pressions lors de l'appui. Il est possible aussi d'associer les prothèses sur les côtés et le BioAlcamid® au niveau des ischions et du coccyx⁽¹⁾. Il importe de militer pour que les personnes ayant une lipoatrophie des fessiers ou de la plante des pieds entraînant un handicap fonctionnel majeur puissent obtenir un remboursement de ces techniques [16].

Troisième temps : traitements médicaux

Thiazolidinediones. Plusieurs essais ont évalué, dans la lipodystrophie, l'intérêt des thiazolidinediones, antidiabétiques oraux ayant un effet sur le PPAR- γ et donc sur la différenciation adipocytaire.

Les études varient suivant le produit étudié (rosiglitazone ou pioglitazone) et le critère d'inclusion (insulino-résistance, lipoatrophie ou les deux), la durée (de 6 semaines à un an), le critère de jugement et la taille de l'étude avec deux études portant sur plus de 30 sujets. L'étude de Carr et al. [17] 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, chez 130 patients lipodystrophiques, une augmentation significative de la masse grasseuse périphérique a été observée dans le bras pioglitazone comparée au bras placebo (0,38 versus 0,05 kg), soit une variation de 12 p. 100 de la masse grasseuse périphérique initiale. Cet effet n'est observé que chez les patients ne recevant pas de stavudine [1].

Ces résultats suggèrent que la pioglitazone peut être utile dans le traitement correctif de la lipoatrophie, chez les sujets ne recevant plus de stavudine. Elle peut être proposée (B1b) à des patients :

– ayant une lipoatrophie sévère avec un retentissement fonctionnel ou psychologique important ;

(1) Dans certains cas très sévères de lipoatrophie des fessiers, un accord personnel de remboursement de la chirurgie de prothèses a été exceptionnellement possible.

- chez qui l'arrêt des analogues de la thymidine ou celui de tous les INTI n'a pas entraîné d'amélioration de la lipoatrophie ;
 - et chez qui la modification de traitement antirétroviral est impossible.
- Dans tous les cas, il faudra s'assurer de l'absence de contre-indications aux glitazones

Produits en évaluation :

Statines : dans une étude comparative de petite taille (33 patients) et de courte durée, un effet de la pravastatine a été mis en évidence sur la graisse périphérique sous-cutanée avec une augmentation significative de 720 g de celle-ci comparée au groupe placebo ($p = 0,035$) [18]. Ces données préliminaires, cependant, ne justifient pas la recommandation de la pravastatine pour le seul traitement d'une lipoatrophie (C1a).

Uridine : l'uridine, précurseur des nucléotides pyrimidiques, a été évalué et a montré une augmentation du tissu adipeux périphérique après 3 mois de traitement dans un essai pilote prospectif randomisé chez 20 patients. Ces résultats restent préliminaires, des études plus larges étant nécessaires [19] (C11b).

Prise en charge d'une lipohypertrophie tronculaire

Elle est souvent difficile, pas toujours satisfaisante, et associe plusieurs actions :

- évaluation des anomalies métaboliques glucidiques et lipidiques qui sont souvent associées (hyperlipidémie, insulino-résistance) ;
- recommandations des règles hygiéno-diététiques, pratique d'un exercice physique (jogging, marche, natation, gymnastique, etc.) ;
- modification du traitement antirétroviral. L'hypertrophie tronculaire étant plutôt attribuée à certains inhibiteurs de protéase, il est licite de remplacer ceux-ci par des INNTI ou des IP moins délétères sur le plan métabolique lorsque la situation virologique le permet (A1a).

Si l'effet de ces trois actions n'est pas suffisante, d'autres traitements peuvent encore être associés :

- intervention de chirurgie plastique. Si l'accumulation de graisse au niveau abdominal, mammaire ou cervical est importante et invalidante sur le plan fonctionnel ou psychologique, on peut avoir recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration qui ne concerne que le tissu adipeux sous-cutané. Il est indispensable d'avertir le patient que le risque de récurrence est a priori plus important que dans la population générale. Ces opérations peuvent être remboursées après une demande d'entente préalable auprès des caisses d'Assurance maladie ;
- plusieurs traitements médicamenteux ont été évalués (metformine, hormone de croissance, testostérone), mais aucun n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour justifier une recommandation.

ANOMALIES DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Les anomalies lipidiques, observées sous traitement antirétroviral, sont fréquentes, qu'il s'agisse d'une hypertriglycéridémie ($TG > 1,5$ ou 2 g/l) ou d'une hypercholestérolémie totale, liée à une élévation du cholestérol LDL ($> 2,2$ g/l, soit $5,7$ mmol/l) associée ou non à une diminution du cholestérol HDL ($< 0,35$ g/l, soit $0,9$ mmol/l). Ces anomalies pharmacologiques induites sont variables selon les antirétroviraux utilisés, l'âge et l'état nutritionnel, l'état d'immunodépression et d'inflammation chronique.

La physiopathologie des modifications des paramètres lipidiques reste partiellement inconnue en raison de la multiplicité des mécanismes invoqués. Il existe très probablement une relation entre les troubles du métabolisme lipidique et le syndrome lipodystrophique.

que. En outre, toutes les classes d'antirétroviraux, à l'exception de l'enfuvirtide, peuvent modifier les paramètres lipidiques. L'établissement de la responsabilité individuelle de chaque médicament est rendue difficile par l'association des antirétroviraux selon des schémas différents d'une étude à l'autre. Cependant, il a été montré que certains IP, comme le ritonavir, ont un effet hépatique direct sur la production de VLDL. Tous les IP n'ont pas la même toxicité lipidique ; l'atazanavir entraîne le moins de troubles ; le recul est cependant encore limité. Des troubles lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et les INNTI (efavirenz) .

Diagnostic

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 heures, en régime alimentaire stable. Il s'agit d'une « exploration d'une anomalie lipidique » (EAL, selon la nomenclature) qui comporte un dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides, et un calcul du cholestérol LDL. Celui-ci ne peut être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/l. Le dosage direct du cholestérol LDL ou de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors se discuter. Ce bilan doit être réalisé avant toute initiation de traitement antirétroviral, puis régulièrement sous traitement antirétroviral (au moins 1 fois par an).

Prise en charge thérapeutique

Principes généraux de prise en charge

Première étape : règles hygiéno-diététiques

Il faut rechercher des facteurs exogènes d'augmentation des triglycérides, tels qu'une consommation excessive d'alcool et/ou de produits sucrés ou de graisses animales, et le tabagisme. Il convient d'adapter l'alimentation et de favoriser l'exercice physique.

Deuxième étape : modification du traitement antirétroviral

La modification du traitement antirétroviral peut passer par trois étapes :

- d'abord modifier l'IP/r et remplacer par un IP/r moins lipido-toxique comme l'atazanavir ou un INNTI si celui-ci n'a pas été utilisé. Dans ce cas on préférera la névirapine ;
- parmi les INTI, plusieurs études soulignent le rôle propre de la stavudine comme facteur d'augmentation des triglycérides et du cholestérol total et LDL. Le ténofovir entraîne une moindre élévation du cholestérol total que la zidovudine ou la stavudine ;
- 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 cholestérol HDL

Troisième étape : institution d'un traitement hypolipémiant

Le traitement hypolipémiant a pour objectif principal de diminuer le risque cardiovasculaire ; il est donc nécessaire d'estimer ce risque en recherchant les autres facteurs de risque.

La mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450), aggravant la fréquence d'effets indésirables des hypolipémiants (rhabdomyolyse, hépatite) et induisant une diminution d'efficacité des antirétroviraux métabolisés par le CYP450.

Le nombre d'hypolipémiants disponibles n'est pas très élevé et leur propriété hypolipémiante est variable, en fonction des différentes classes (Tableau 12-I). Le choix des hypo-

lipémiants est donc fonction des paramètres lipidiques à modifier. Des associations sont possibles, mais il est préférable d'avoir un avis spécialisé.

L'association statines-fibrates est susceptible d'entraîner une majoration du risque de rhabdomyolyse. Le traitement d'une dyslipidémie devra donc, selon les cas, privilégier un éventuel changement de traitement antirétroviral ou s'attacher à traiter le trouble métabolique : augmentation du cholestérol LDL ou augmentation des triglycérides (TG), associées ou non.

Tableau 12-I Les différentes classes d'hypolipémiants et leurs effets dans la population générale

Classe ou produit	Mécanisme d'action	Principales variables lipidiques modifiées
Statines	Inhibition de la synthèse du cholestérol	↓ LDL 20-60 p. 100 ↓ TG 10-30 p. 100
Fibrates	Agoniste PPAR- α	↓ 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 hypertriglycéridémie

La prise en charge dépend du niveau de l'hypertriglycéridémie (Tableau 12-II).

En cas d'hypertriglycéridémie isolée sévère (> 4 g/l), un traitement par fibrate, fénofibrate (Lipanthyl[®]) ou gemfibrozil (Lipur[®]), sera institué en surveillant régulièrement le bilan hépatique et les enzymes musculaires, en raison du risque de rhabdomyolyse présent malgré l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux (Ala).

À la dose de 1 g/j, les huiles de poisson (acides 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 (Blb). À fortes doses (3 à 4 g/j) administrées sous forme de supplémentation (Maxepa[®], Omacor[®]), les huiles de poisson présentent des effets hypotriglycéridémiants (- 25 à - 30 p. 100). L'utilisation de ces produits chez des patients VIH+ avec une hypertriglycéridémie majeure résistante au régime et aux autres traitements pharmacologiques peut s'envisager en sachant que l'utilité clinique (prévention des pancréatites et des maladies cardiovasculaires) n'a pas été démontrée.

Tableau 12-II Proposition de niveaux d'intervention pour l'hypertriglycéridémie

Triglycérides	Intervention
< 2 g/l	Pas de traitement
2 à 4 g/l	Mesures diététiques
> 4 g/l	Fibrates

À partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20 g/l, le risque de pancréatite est important et il doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

Prise en charge de l'hypercholestérolémie

En l'absence d'outils spécifiques d'estimation du risque cardiovasculaire chez les patients séropositifs pour le VIH, les recommandations de prise en charge des dyslipidémies dans la population générale peuvent être appliquées (recommandations de l'Afssaps 2005, Tableau 12-III).

Compte tenu du sur-risque cardiovasculaire associé à l'infection par le VIH, il est particulièrement important de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque pour les décisions thérapeutiques, en utilisant éventuellement une équation de risque validée.

Le cholestérol LDL est le paramètre lipidique pivot de la prise en charge. 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).

L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du cholestérol LDL situées au-dessous de la valeur seuil d'intervention.

Les *statines* sont aujourd'hui le traitement de référence pour abaisser le taux de cholestérol LDL. Elles présentent des pharmacocinétiques différentes avec une métabolisation par

Tableau 12-III Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs du cholestérol LDL (source : Afssaps 2005)

Intervention diététique	
La prise en charge diététique est de règle dès que le taux de cholestérol LDL excède :	
- 1,60 g/l (4,1 mmol/l)	
- 1,30 g/l (3,4 mmol/l) pour les sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque ou une maladie coronaire	
Intervention médicamenteuse	
<i>Prévention primaire</i>	Cholestérol LDL en g/l (mmol/l)
Sujets sans autre facteur de risque	> 2,20 (5,7)
Sujets ayant un autre facteur de risque	> 1,90 (4,9)
Sujets ayant deux autres facteurs de risque	> 1,60 (4,1)
Sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque	> 1,30 (3,4)
<i>Prévention secondaire</i>	
Sujets ayant une maladie coronaire ou risque équivalent	> 1,00 (2,6)

Tableau 12-IV Métabolisation des statines par le cytochrome P450

Statine	Métabolisme par le CYP450	Utilisation dans l'infection par le VIH
Pravastatine (Elisor [®] , Vasten [®])	-	Oui
Simvastatine (Zocor [®] , Lodales [®])	3A4 (++)	Non
Lovastatine ⁽¹⁾	3A4 (++)	Non
Atorvastatine (Tahor [®])	3A4 (+)	Non
Fluvastatine (Fractal [®] , Lescol [®])	2C9 (++)	Oui
Rosuvastatine (Crestor [®])	2C9, 2C19	Oui

(1) Non commercialisée en France.

les cytochromes P450 variable (Ala). Il y a lieu de prendre en compte ces interactions lors de leur utilisation (Tableau 12-IV).

La *pravastatine* (Elisor[®], Vasten[®]) est facilement prescrite chez les patients dont l'infection par le VIH est traitée, en raison de l'absence d'interaction médicamenteuse connue avec les antirétroviraux, mais son efficacité semble modeste dans ce contexte. Il reste nécessaire de réaliser des études d'efficacité et de tolérance avec les statines chez les patients VIH+ traités par antirétroviraux.

Les *autres statines* ne sont pas recommandées (Alla). Du fait de l'augmentation de ses taux sériques en association avec les IP, l'utilisation de la simvastatine ne paraît pas pouvoir être conseillée. L'atorvastatine, en dépit d'interactions documentées, est utilisée dans les pays anglo-saxons.

La *rosuvastatine* (Crestor[®]), qui est hydrophile comme la pravastatine, semble plus efficace et pourra faire l'objet d'une utilisation plus large lorsque les résultats des études cliniques seront disponibles.

Prise en charge des hyperlipidémies mixtes

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

ANOMALIES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

Les données de la cohorte APROCO-TM rapportaient en 1998-1999 la présence d'une anomalie de la tolérance au glucose chez 20 à 30 p. 100 des patients traités par IP depuis 12 ou 20 mois et d'un hyperinsulinisme chez plus de 40 p. 100. Un diabète de type 2 concernait environ 6 p. 100 de la population traitée par antirétroviraux [28].

Des données épidémiologiques plus récentes montrent que l'incidence du diabète aux États-Unis chez les hommes infectés par le VIH et traités par multithérapies est 4 fois plus importante que chez les hommes séronégatifs, appariés sur l'âge et l'indice de masse corporelle, avec un risque de 10 p. 100 à 4 ans. Les données de prévalence de l'insulino-résistance restent tout aussi préoccupantes. En 2005, Brown et al. ont rapporté une prévalence de 36 p. 100 sur une série de 533 patients (59 p. 100 traités par IP) versus 22 p. 100 des patients contrôles séronégatifs, l'insulino-résistance étant définie par une insulémie supérieure à 15 UI/ml [29].

Physiopathologie

Il est maintenant établi que certains IP induisent une insulino-résistance par une action immédiate au niveau du tissu adipeux. L'indinavir est celui qui induit le plus de résistance à l'insuline, les IP de dernière génération semblant avoir un meilleur profil de tolérance métabolique et notamment glucidique. Mais des données de suivi à long terme restent néanmoins nécessaires. La toxicité mitochondriale de certains INTI pourrait également intervenir dans le développement de l'insulino-résistance [30, 31]. Outre la toxicité de certains antiviraux sur l'adipocyte, le vieillissement des patients, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques et l'existence d'une obésité tronculaire majorent le risque de diabète de type 2.

Il est vraisemblable que les anomalies glucidiques observées chez les patients infectés par le VIH débutent par une insulino-résistance susceptible d'évoluer vers une intolérance

au glucose, puis un diabète, avec une vitesse de progression liée, là encore, au patient et au traitement antirétroviral. Cette insulino-résistance est plus importante chez les patients qui présentent une obésité tronculaire par augmentation de la graisse périviscérale ; il s'agit alors d'un syndrome métabolique, facteur de risque d'infarctus du myocarde et de décès.

Ces arguments épidémiologiques, étio-pathogéniques et physiopathologiques sont en faveur d'une prise en charge précoce des troubles du métabolisme glucidique, surtout s'ils sont présents dans le cadre d'un syndrome métabolique. De plus, la présence d'un syndrome métabolique ou d'une lipodystrophie doit toujours conduire à proposer des mesures hygiéno-diététiques et un dépistage régulier du diabète.

Diagnostic des troubles glucidiques

Jusqu'à présent, les recommandations se limitaient à la mesure de la glycémie à jeun. La mesure de l'insulinémie à jeun était proposée, appréciée de façon assez grossière, pour rechercher une résistance à l'insuline, et la mesure de la réponse à une charge orale en glucose était essentiellement réservée aux protocoles de recherche.

Compte tenu des données de prévalence des troubles glucidiques, il est recommandé désormais, chez un patient ayant soit une glycémie à jeun supérieur à 6,1 mmol/l sans diabète défini, soit un syndrome métabolique même si la glycémie est normale (< 6,1 mmol/l) (BIII), de réaliser un test de charge en glucose avec administration de 75 g de glucose et prélèvement de la glycémie à T0 et T120 minutes, et une mesure de l'insulinémie à jeun.

L'évolutivité potentielle de ces troubles glucidiques rend nécessaire une surveillance métabolique dont le rythme sera défini en fonction du patient (hérédité, facteurs de risque cardiovasculaires associés, modifications corporelles, habitudes de vie), du traitement antirétroviral prescrit (molécules diabétogènes potentielles), de la durée des traitements précédents. Le tableau 12-V rappelle la définition des troubles liés au métabolisme glucidique.

Tableau 12-V Définition des troubles liés au métabolisme glucidique

Résistance à l'insuline	Insulinémie à jeun ≥ 15 mU/l Indice de HOMA > 3 (glycémie à jeun \times insulinémie à jeun/22,5)
Hyperglycémie à jeun	Glycémie à jeun $\geq 6,1$ et < 7 mmol/l Glycémie à T120 min $< 7,8$ mmol/l
Intolérance au glucose	Glycémie à jeun < 7 mmol/l Glycémie à T120 min $\geq 7,8$ mmol/l et $< 11,1$ mmol/l
Diabète	Glycémie à jeun (12 h) ≥ 7 mmol/l et/ou Glycémie à T120 min ≥ 11 mmol/l

Prise en charge des troubles du métabolisme glucidique

Prise en charge diététique

C'est une étape indispensable. L'enquête diététique réalisée par un spécialiste de la nutrition permet l'évaluation des apports alimentaires sur un plan quantitatif et qualitatif, révélant ainsi souvent une surconsommation glucidique (boissons sucrés), de graisses saturées et d'alcool. La restriction des apports sucrés permet de diminuer de façon conséquente non seulement la glycémie mais aussi le taux de triglycérides, pouvant ainsi éviter la prescription d'un agent hypolipémiant.

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.

Activité physique

Le maintien d'une activité physique est capital car son bénéfice est parfaitement démontré. Le rôle du médecin thérapeute est fondamental dans le contexte et pour l'orientation vers des activités physiques adaptées à un patient qu'il connaît souvent de longue date. Ainsi, dans un essai contrôlé, le bénéfice de l'activité physique sur la teneur en graisse périviscérale et la résistance à l'insuline a pu être démontré [32].

Les sports d'endurance (30 minutes de marche par jour) sont recommandés. On peut proposer le vélo de rue ou d'appartement, la natation ou le jogging.

Adaptation du traitement antirétroviral (A1a)

La meilleure connaissance des mécanismes de survenue des troubles glucidiques chez les patients traités doit conduire le clinicien à une meilleure utilisation des antirétroviraux, en privilégiant, chaque fois que c'est possible, les molécules dotées d'un meilleur profil de tolérance métabolique. Cela est particulièrement vrai chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, des antécédents familiaux de diabète, mais aussi chez les patients co-infectés par le VHC.

Les essais de modification de traitement antirétroviral ont essentiellement évalué l'impact sur le plan lipidique du remplacement d'un IP par un INNTI ou un INTI (abacavir, ténofovir). L'étude LIPNEFA sur 90 patients suivis pendant 24 mois après une substitution d'IP, principalement l'indinavir et le nelfinavir pour l'abacavir, l'efavirenz ou la névirapine, a mis en évidence une amélioration du profil glucidique dans les trois bras avec, cependant, une diminution non significative de l'index d'insulino-résistance [33]. L'atazanavir est l'IP actuellement disponible qui bénéficie du meilleur profil de tolérance glucidique. Si le profil de résistance du virus du patient le permet, il est recommandé de modifier le traitement antirétroviral [34].

Agents insulino-sensibilisateurs

Prise en charge de l'insulino-résistance

Seules la metformine et les glitazones ont été évaluées à ce jour dans des essais cliniques randomisés. Une amélioration de l'insulino-résistance avec une diminution de la graisse intraviscérale (cependant modeste) a ainsi pu être observée dans les essais évaluant la *metformine* en monothérapie chez des patients ayant une obésité viscérale avec insulino-résistance [35]. Les études évaluant la rosiglitazone en monothérapie chez les patients lipodystrophiques ont montré une amélioration significative de l'insulino-résistance mais avec une majoration des désordres lipidiques [36-38]. Une amélioration de la stéatose hépatique a également été mise en évidence dans l'un de ces essais [39].

Les *glitazones* (rosiglitazone [Avandia®] et pioglitazone [Actos®]) ont un délai d'action sur la glycémie de 6 à 12 semaines. Elles peuvent induire des œdèmes périphériques par rétention hydrique, pouvant expliquer une prise de poids (de l'ordre de 3 kg), et sont contre-indiquées chez les patients ayant un taux de transaminases supérieur à 2,5 N et en cas d'insuffisance cardiaque de stade 2. Les glitazones sont susceptibles d'interactions pharmacocinétiques avec certains antirétroviraux, notamment la névirapine [39]. L'association à l'insuline est, à ce jour, interdite en France.

Ces médicaments ne sont aujourd'hui commercialisés que dans le cadre du traitement du diabète avéré ; leur rôle dans le traitement de l'insulino-résistance et des lipodystrophies reste à évaluer précisément. Les glitazones semblent plutôt indiquées chez les patients ayant une lipomatropie avec une insulino-résistance alors que la metformine semble avoir davantage sa place chez les patients ayant une obésité viscérale et une insulino-résistance.

Prise en charge du diabète sucré

En cas de diabète, le traitement et le suivi sont identiques à ce qui serait réalisé en dehors de la maladie VIH. Du fait de la prédominance de l'insulino-résistance dans la physiopathologie de ces diabètes, il semble logique de commencer le traitement par une ou plusieurs molécules insulino-sensibilisatrices (metformine, glitazones) avant d'utiliser les agents stimulateurs de l'insulino-sécrétion comme les glinides ou les sulfamides. Les risques potentiels d'acidose lactique avec la metformine semblent modestes si les contre-indications, en particulier chez les patients ayant une cytopathie mitochondriale, et les précautions d'emploi sont respectées. Il convient de surveiller la créatininémie et, éventuellement, les lactates.

Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. Dans tous les cas, il est conseillé de diminuer la consommation de sucres rapides et d'acides gras saturés et d'augmenter la consommation de fibres.

Enfin, il est indispensable de contrôler les autres facteurs de risque vasculaires et d'organiser le dépistage de la coronaropathie. Les complications dégénératives du diabète seront régulièrement recherchées (fond d'œil, recherche de microalbuminurie, dosage de la créatinine) et traitées.

En ce qui concerne le suivi des patients diabétiques traités, des travaux récents ont montré que les taux d'HbA1c sous-évaluent en moyenne de 12 p. 100 le niveau de la glycémie moyenne chez les patients infectés par le VIH. Au cas où l'HbA1c reste supérieure à 7 p. 100, une prise en charge en milieu spécialisé est préconisée [40].

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Définition

C'est une entité qui, selon la définition du Panel national d'éducation sur le cholestérol, panel du traitement de l'adulte (NCEP ATP III), associe une obésité tronculaire, une hypertension artérielle, une hyperglycémie, une hypertriglycéridémie et une diminution du cholestérol HDL [41] (Tableau 12-VI). Une définition plus récente émise par l'International Diabète Federation propose des critères de définition de l'obésité viscérale : pour un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez les hommes et à 80 cm chez les femmes, la valeur seuil de la glycémie est abaissée à 1 g/l. La définition du NCEP ATP III nous paraît néanmoins plus appropriée dans le contexte et applicable de surcroît à une population pluri-éthnique.

La prévalence du syndrome métabolique chez les patients séropositifs varie de 17 à 40 p. 100 selon les séries, les définitions utilisées [42, 43] et l'âge des patients.

Tableau 12-VI Critères de définition du syndrome métabolique (NCEP ATP III)

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : tour de taille	> 102 cm chez l'homme > 88 cm chez la femme
Pression artérielle	≥ 130/85 mmHg
Triglycérides	> 1,5 g/l (1,7 mmol/l)
Cholestérol HDL	< 0,4 g/l (1 mmol/l) chez l'homme < 0,5 g/l (1,3 mmol/l) chez la femme
Glycémie	≥ 1,1 g/l (6,1 mmol/l)

Prise en charge du syndrome métabolique

Elle repose avant tout sur la prise en charge de l'insulino-résistance et/ou de l'obésité (AIII). Plusieurs travaux ont clairement démontré la relation entre l'obésité viscérale, l'insulino-résistance, l'hypertension artérielle et le risque thrombotique [44]. Compte tenu des données épidémiologiques de l'insulino-résistance chez les patients infectés par le VIH, sa prise en charge peut permettre en parallèle une amélioration de l'obésité viscérale. La prise en charge d'une dyslipidémie et d'une hypertension artérielle sera systématiquement associée, de même que celle de tous les facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, sédentarité). Le dépistage régulier du diabète est indispensable. Une consultation de cardiologie est également conseillée pour organiser le dépistage régulier d'une atteinte coronaire, souvent asymptomatique (ECG d'effort, échographie cardiaque de stress...).

Diagnostic

La surveillance de la courbe pondérale reste en 2006 un élément clé de la prise en charge des personnes infectées par le VIH : une prise de poids peut en effet traduire une augmentation de la graisse périviscérale, comme cela a été montré dans l'étude ACTG 384 chez des patients naïfs, avec une corrélation entre la prise de poids dans les six premiers mois suivant l'instauration d'un traitement et la teneur en graisse périviscérale mesurée par DEXA-scan [47]. La mesure du tour de taille par le mètre ruban, bien corrélée à la teneur en graisse intraviscérale, est un moyen simple, reproductible et facilement réalisable dans le cadre d'une consultation médicale. Le recours à des techniques d'imagerie (DEXA-scan, scanner) est du domaine des protocoles de recherche.

Tableau 12-VII Diagnostic et surveillance d'un syndrome métabolique

	Critère diagnostique	Périodicité
Obésité tronculaire	Tour de taille > 102 cm (H) > 88 cm (F)	À l'instauration du traitement et à chaque changement, puis tous les 3 à 6 mois
Pression artérielle	Systolique \geq 130 mmHg Diastolique \geq 85 mmHg	Tous les 3 à 6 mois
Troubles glucidiques	Glycémie à jeun > 1,1 g/l (6,5 mmol/l)	Tous les 6 mois
Troubles lipidiques	Triglycérides > 1,5 g/l (1,7 mmol/l) Cholestérol HDL : < 0,4 g/l (H) (1 mmol/l) 0,5 g/l (F) (1,3 mmol/l)	Tous les 6 mois
Dépistage de l'atteinte vasculaire	Examen clinique ECG d'effort	Tous les 6 mois Tous les 3 ans
Prise en charge du tabagisme		

Prévention

Des recommandations concernant l'hygiène de vie, notamment l'activité physique, la cessation du tabagisme, un meilleur équilibre des apports alimentaires (réduction des apports sucrés), doivent désormais être systématiquement abordées lors des consultations de suivi. Deux essais cliniques récents réalisés chez des patients infectés par le VIH ont

confirmé l'impact bénéfique d'un régime pauvre en graisses et riche en fibres sur la survenue d'un syndrome métabolique [45, 46]. Cette approche diététique pourrait être proposée aux patients nécessitant le maintien d'une combinaison thérapeutique à plus fort risque métabolique.

L'algorithme proposé dans ce chapitre sera adapté au profil de chaque patient (antécédents personnels et familiaux de troubles métaboliques, habitudes alimentaires, notion de surpoids) et prendra en compte la combinaison thérapeutique en cours ainsi que la durée d'exposition aux antirétroviraux (Figure 12-1).

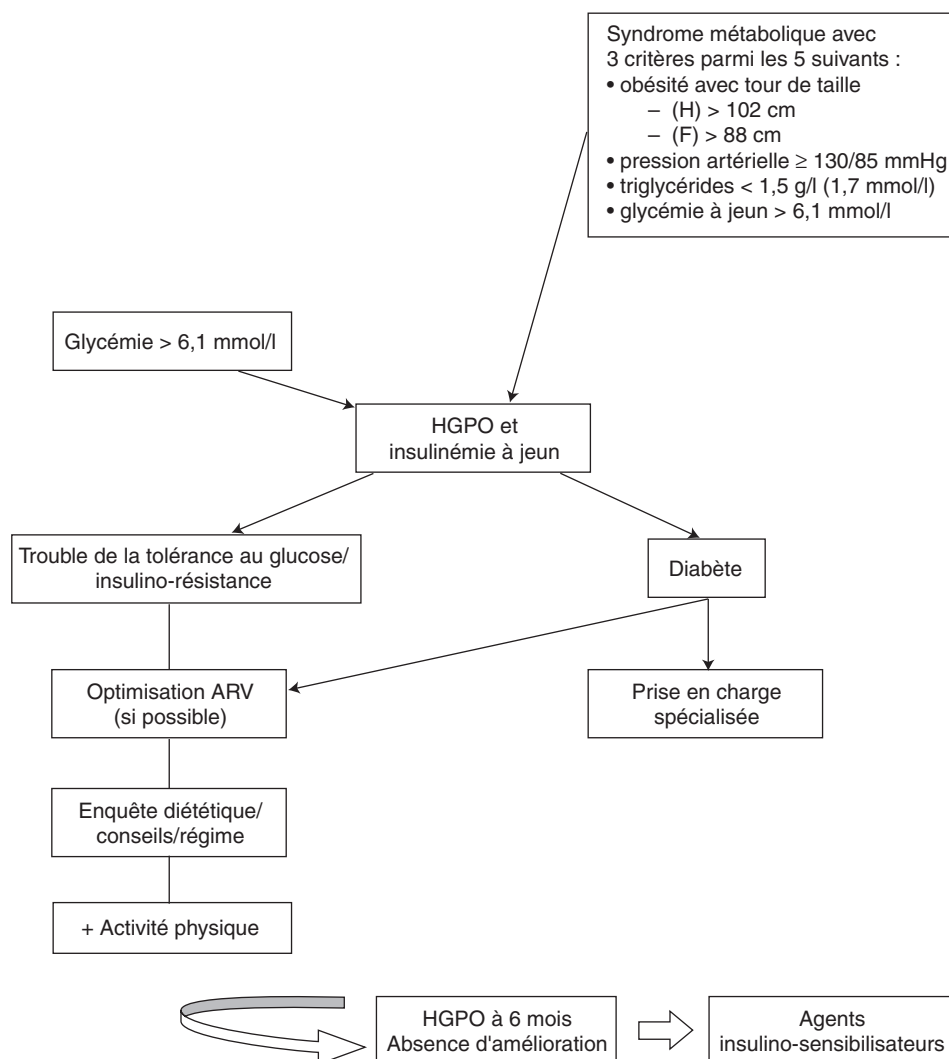


Figure 12-1 Algorithme de dépistage d'un syndrome métabolique (voir Tableau 12-V).

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'identification relativement récente d'un sur-risque cardiovasculaire lié à la conjugaison de divers facteurs dont le tabagisme et les troubles métaboliques (glycémiques et lipidiques) dans une population qui vieillit explique une augmentation de la prévalence des événements cardio- et cérébrovasculaires chez les patients infectés par le VIH, qui risque de se majorer dans les années à venir. Plusieurs études épidémiologiques soulignent cette augmentation de risque [48-51]. Récemment, l'étude DAD portant sur 23 437 patients dont 24 p. 100 de femmes ayant un âge médian de 39 ans montre la survenue de 355 infarctus du myocarde (IDM) sur un suivi de 94 469 patients-années. Le risque relatif d'IDM, ajusté sur différentes variables comme le sexe, l'âge, le tabac, les antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux est de 1,16 (IC 95 p. 100 : 1,10-1,23) par année de traitement antirétroviral comportant un IP et de 1,05 (IC 95 p. 100 : 0,98-1,13) par année de traitement avec un INNTI. Au total, l'ensemble des études plaide en faveur d'une association entre le risque cardio- et cérébrovasculaire et les complications métaboliques des traitements, en particulier la dyslipidémie, l'insulino-résistance, etc. (voir Chapitre 3). Il est indispensable que le risque cardiovasculaire de chaque patient soit évalué tout au long du suivi, que l'infection par le VIH soit traitée ou non. La prise en charge doit être globale et doit concerner les facteurs de risque dans leur totalité (voir Chapitre 5).

Facteurs de risque cardiovasculaires chez le patient infecté par le VIH

Les facteurs de risque « classiques » comme le tabac, l'âge, le surpoids et les antécédents familiaux sont identiques à ceux de la population générale, avec toutefois un tabagisme actif plus fréquent [52, 53] (Tableau 12-VIII). Dans l'étude prospective DAD, 56 p. 100 des patients étaient des fumeurs actifs ou sevrés, 2,8 p. 100 étaient diabétiques, 7,2 p. 100 hypertendus et 46 p. 100 présentaient une dyslipidémie définie par les critères du National Cholesterol Education Program III.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés. Ainsi, la présence d'un dysfonctionnement endothélial, le rôle de l'infection et de l'inflammation chronique et les troubles de l'hémostasie favorisent, en synergie avec les autres facteurs, la survenue d'événements cardiovasculaires. On peut résumer ici les paramètres spécifiques à cette population et qui semblent participer à l'augmentation du risque cardiovasculaire :

- traitement par IP d'une durée de plus de 2 ans ;
- obésité abdominale ;
- dyslipidémie : hypo-HDL, hypertriglycéridémie et augmentation des LDL petits et denses ;
- sédentarité, tabac ;
- augmentation du TNF- α , de l'IL-1 et de l'IL-6, du VCAM et de l'ICAM (protéines d'adhésion) et de l'épaisseur intima-média.

La Haute Autorité de Santé en 2005 a actualisé les facteurs de risque cardiovasculaires (voir Tableau 12-VIII).

Prise en charge des facteurs de risque (AIII)

Compte tenu de l'incidence plus élevée de la morbi-mortalité d'origine cérébro- et cardiovasculaire des patients VIH+ traités par antirétroviraux, il est important :

- d'identifier les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients, qu'ils concernent : le comportement ou les habitudes de vie du patient (tabac, sédentarité, poids, alcool...) ; ses antécédents personnels ; les conséquences de son traitement antirétroviral et/ou sa maladie VIH (dyslipidémie, insulino-résistance...)

Tableau 12-VIII Facteurs de risque cardiovasculaires selon la Haute Autorité de Santé (2005)

<p>Âge</p> <ul style="list-style-type: none">– homme de 50 ans ou plus– femme de 60 ans ou plus ou ménopausée <p>Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce</p> <ul style="list-style-type: none">– 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 <p>Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans</p> <p>Hypertension artérielle permanente traitée ou non</p> <p>Diabète sucré</p> <p>Cholestérol HDL < 0,40 g/l (1 mmol/l). Facteur « protecteur »</p> <p>Cholestérol HDL ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque</p> <p>Autres paramètres</p> <ul style="list-style-type: none">– obésité abdominale (> 102 cm chez l'homme, > 88 cm chez la femme) ou obésité (IMC > 30)– sédentarité (absence d'activité physique)– consommation excessive d'alcool (> 3 verres chez l'homme, > 2 verres chez la femme) <p>Atteinte des organes cibles</p> <ul style="list-style-type: none">– hypertrophie ventriculaire gauche– microalbuminurie : 30 à 300 mg/24 h

– de prévenir l'émergence de certains facteurs de risque : renouveler les règles hygiéno-diététiques ; modifier les traitements antirétroviraux en cas de troubles métaboliques ; promouvoir l'exercice physique.

L'objectif principal dans la surveillance métabolique des patients VIH+ traités par les antirétroviraux est d'identifier, en prévention primaire, ceux qui sont à plus haut risque de présenter un événement cardiovasculaire afin d'intervenir médicalement en utilisant un traitement prophylactique dont l'efficacité est démontrée dans la population générale.

Ces patients doivent faire l'objet d'une consultation spécialisée : il est donc important que l'équipe de prise en charge du VIH identifie des correspondants cardiologues.

Dans la population générale, une faible dose d'aspirine est recommandée (75-325 mg/j) en prévention primaire chez les patients à haut risque de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire. Le traitement de la coronaropathie du patient infecté par le VIH est identique à celui du patient non porteur du VIH et doit utiliser toutes les techniques de revascularisation coronaire (angioplastie ou pontage aortocoronaire). Le bénéfice de ces techniques est en cours d'évaluation comparativement à la population non-VIH.

Hypertension artérielle

Compte tenu du risque cardiovasculaire, il est particulièrement important de dépister et de traiter l'hypertension artérielle. Celle-ci sera prise en charge selon les mêmes recommandations que dans la population générale en respectant les interactions médicamenteuses (inhibiteur calcique déconseillé, antagonistes du système rénine-angiotensine à privilégier).

Le tableau 12-IX rappelle les grands principes des dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé, datant de 2005.

Tableau 12-IX Hypertension artérielle. Recommandations 2005 de la Haute Autorité de Santé : ce qu'il faut retenir

La décision de la prise en charge du patient hypertendu repose à la fois sur les valeurs de la pression artérielle et sur le niveau de risque cardiovasculaire global

- L'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est directement liée à l'élévation de la pression artérielle selon une relation continue, à partir de 115/75 mmHg (grade B)
- Au-delà de 50 ans, la pression artérielle systolique (PAS) est un facteur pronostique du risque cardiovasculaire plus important que la pression artérielle diastolique (PAD), d'autant plus chez les sujets les plus âgés (grade B)
- Cette relation continue entre le niveau de la PA et le risque cardiovasculaire ne permet pas de déterminer un seuil précis d'HTA
- L'objectif thérapeutique est de réduire la pression artérielle à :
 - 130/80 mmHg chez le patient diabétique et le patient insuffisant rénal (+ protéinurie < 0,5 g/l)
 - 140/90 mmHg dans les autres cas

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE

Physiopathologie

La toxicité mitochondriale liée aux traitements antirétroviraux, et en particulier aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), peut se présenter comme une toxicité d'organe et/ou une toxicité générale dont la forme ultime est l'acidose lactique.

Le mécanisme principal proposé est l'inhibition de l'ADN polymérase par les INTI avec dysfonctionnement mitochondrial. Cette inhibition induit une altération de la production d'ATP, de la régulation de la production de radicaux libres et des mécanismes d'apoptose. La toxicité mitochondriale est au cœur des problèmes de lipodystrophie, des conséquences métaboliques qui en découlent, et probablement au centre des mécanismes de vieillissement accéléré (risque néoplasique et/ou neurologique à long terme).

Tous les INTI n'ont pas le même potentiel de toxicité mitochondriale, que ce soit in vitro ou in vivo : sont plus souvent en cause la stavudine et la didanosine. Par le biais de mécanismes d'action différents, on peut proposer une toxicité mitochondriale décroissante de stavudine, didanosine, zidovudine vers ténofovir, lamivudine, emtricitabine, abacavir. La toxicité est aussi dose-dépendante et temps-dépendante.

Certaines associations majorent la toxicité mitochondriale : stavudine + didanosine, ribavirine + didanosine ou stavudine, ténofovir + didanosine.

L'âge est un facteur aggravant la différence de tolérance clinique entre les individus qui peut dépendre de différences pharmacocinétiques ou d'une susceptibilité individuelle au niveau mitochondrial.

Aspects cliniques

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les INTI. Le tableau clinique comprend souvent des troubles digestifs conduisant rapidement à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multiviscérale (cardiaque, rénale, hépatique ou neurologique...). Biologiquement, le lactate (mesure artérielle) se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,35.

Des facteurs de risque ont pu être identifiés tels que le sexe féminin, la grossesse, en particulier durant le dernier trimestre, la durée cumulée de l'exposition aux INTI ainsi que la surcharge pondérale.

Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement antirétroviral et le transfert en soins intensifs pour un traitement symptomatique.

Atteinte mitochondriale diffuse

Celle-ci est plus fréquente. Le tableau clinique peut comporter une perte de poids modérée, mais inexpliquée, et surtout une fatigabilité à l'effort avec une baisse des performances, le plus souvent dans un contexte de lipoatrophie et parfois déjà un aspect de vieillissement accéléré. Biologiquement peuvent s'associer une hypertransaminasémie et une hyperlactatémie.

Atteintes spécifiques d'organe

Il peut s'agir d'une myopathie, plus souvent associée à la zidovudine, d'une neuropathie périphérique (stavudine, didanosine), d'une pancréatite plus particulièrement avec la didanosine ou la stavudine, d'une tubulopathie rénale (ténofovir) qui peut aller jusqu'au syndrome de Fanconi.

Au niveau de deux organes, la toxicité s'exprime sur le long terme : le tissu adipeux avec la lipoatrophie et le foie avec la stéatohépatite. La lipoatrophie est surtout induite par les inhibiteurs de la thymidine (stavudine > zidovudine) et son lien avec la toxicité mitochondriale est bien établi. Les stéatohépatites, difficiles à diagnostiquer et souvent méconnues, sont probablement plus fréquentes et plus graves que le bilan biologique hépatique ne le laisse préjuger (les biopsies réalisées chez des patients suspects de lésions mitochondriales et ne présentant qu'une hypertransaminasémie isolée modérée montrent des lésions sévères), et leur potentiel évolutif à long terme vers la cirrhose reste à évaluer. En l'absence de co-infection par les virus des hépatites, il faut proposer une exploration hépatique, en particulier une biopsie, en cas d'hypertransaminasémie prolongée non expliquée par d'autres facteurs.

La toxicité mitochondriale chez les nouveau-nés exposés in utero est traité dans le chapitre 6.

Diagnostic

Il n'existe aucun marqueur biologique utilisable en routine pour diagnostiquer une toxicité mitochondriale.

L'*hyperlactatémie* est assez spécifique, mais elle est tardive ; cette mesure doit être réalisée si l'on évoque une toxicité mitochondriale diffuse. La mesure systématique de la lactatémie n'est pas contributive ; elle n'est pas un facteur prédictif.

La *mesure de l'ADN mitochondrial* n'est valide que si elle est faite dans l'organe concerné par la toxicité et n'est pas corrélée à la gravité clinique. Il n'y a pas, en pratique clinique, d'intérêt à réaliser le dosage de l'ADN mitochondrial dans les PBMC.

La *biopsie du tissu* et l'analyse des mitochondries sont des examens qui ne sont pas réalisables en clinique courante (technicité et agressivité de la biopsie).

L'*imagerie* n'est pas contributive.

Conduite à tenir en cas de toxicité mitochondriale

Modification du traitement antirétroviral (Alla)

Devant une *toxicité spécifique* d'un organe, il est recommandé de changer d'INTI : arrêter la stavudine et la didanosine devant une neuropathie, la zidovudine devant une myopathie, la stavudine devant une lipoatrophie, le ténofovir devant une toxicité tubulaire rénale. D'une façon générale, si l'on soupçonne une toxicité mitochondriale, il faut se passer des dérivés thymidiniques (stavudine ou zidovudine) et de la didanosine.

Devant une *toxicité plus générale*, il est licite d'essayer de se passer des analogues de la thymidine et de la didanosine. Dans ces cas, on peut construire soit un traitement antirétroviral avec des INTI moins toxiques (lamivudine, emtricitabine, abacavir ou ténofovir), soit un traitement dépourvu d'INTI, soit une association d'IP/r ou un IP/r et un INNTI.

Pour les patients ayant présenté une toxicité mitochondriale à plusieurs INTI ou ayant été exposés à de nombreuses années d'INTI toxiques, on peut proposer des schémas thérapeutiques sans INTI. Ces modifications de traitement imposent d'avoir réévalué l'histoire thérapeutique des patients et les résistances virologiques éventuelles pour ne pas courir le risque d'une moindre efficacité antirétrovirale.

Les possibilités et la vitesse de régression des anomalies cliniques dépendent des atteintes. L'acidose lactique et l'anémie régressent assez rapidement, la lipoatrophie et les neuropathies ne régressent que très lentement, sur plusieurs mois, voire persistent ; en revanche, la sensation de fatigabilité et de baisse des performances s'améliore en quelques semaines.

La prise en charge des neuropathies, souvent invalidantes, doit faire appel à la compétence d'un neurologue spécialisé ou à celle des centres antidouleur, après avoir au mieux aménagé le traitement antirétroviral.

Traitements curatifs

La supplémentation en vitamines et oligo-éléments ou l'utilisation de l'uridine n'ont pas encore été suffisamment évaluées dans des essais contrôlés pour qu'une conclusion formelle sur leur efficacité soit possible.

COMPLICATIONS HÉPATIQUES

La cytolyse hépatique est un événement fréquent dans le suivi d'un malade infecté par le VIH, en particulier s'il est traité par antirétroviraux. En effet, tous les médicaments antirétroviraux sont potentiellement hépatotoxiques. De plus, la co-infection fréquente par le VIH et les virus des hépatites B ou C, la consommation concomitante de toxiques rendent parfois difficile la démarche diagnostique.

L'importance de l'élévation des transaminases, ou grade, est définie différemment pour les antirétroviraux de la classification OMS :

- grade 1 : $1 < \text{ASAT/ALAT} < 2,4 \times$ limite supérieure à la normale (ULN) ;
- grade 2 : $2,5 < \text{ASAT/ALAT} < 4,9 \times$ ULN ;
- grade 3 : $5 < \text{ASAT/ALAT} < 9,9 \times$ ULN ;
- grade 4 : $\text{ASAT/ALAT} > 10 \times$ ULN.

Physiopathologie

Les mécanismes de l'hépatotoxicité des antirétroviraux ne sont pas très bien connus. Pour la névirapine ou l'abacavir, il s'agit de réactions immuno-allergiques. Celles-ci surviennent dans les 4 à 12 semaines après l'initiation du traitement. Une toxicité hépatique directe, plus tardive, peut s'observer avec un grand nombre d'antirétroviraux dans des délais pouvant aller de 24 à 48 semaines après le début du traitement. La toxicité peut être indirecte via la survenue de troubles de la régulation de la glycémie et/ou des lipides. Dans ces cas, les lésions hépatiques observées sont une stéatose associée ou non à de l'inflammation et une fibrose. Ces lésions sont analogues à celles observées dans la stéatohépatite non alcoolique, mais paraissent plus sévères [64]. Le risque d'évolution à long terme vers la cirrhose existe, mais il n'est pas actuellement évalué. Enfin, les INTI peuvent être à l'origine de mitochondriopathies entraînant une stéatose microvacuolaire parfois associée à une

fibrose hépatique. Chez les patients co-infectés par le VHC, la prévalence observée de la stéatose hépatique est de 4 p. 100 en l'absence de stavudine et de 21 p. 100 en cas d'administration de stavudine.

Prévalence et facteurs de risque

Devant une élévation des transaminases, l'imputabilité d'un antirétroviral est souvent difficile à établir, d'une part, car les antirétroviraux sont utilisés en association et, d'autre part, parce que d'autres médicaments ou des toxiques (alcool) peuvent s'y associer.

Cependant, sont associées plus fréquemment à une toxicité hépatique les molécules suivantes :

- INTI : stavudine, didanosine ;
- INNTI : névirapine, efavirenz ;
- IP : tipranavir, indinavir, atazanavir.

En ce qui concerne la névirapine, le risque est majoré chez la femme enceinte (voir Chapitre 6) et en cas de taux de lymphocytes CD4 supérieur ou égal à 250/mm³ et, chez l'homme, pour des CD4 supérieurs à 400/mm³.

Une élévation des phosphatases alcalines peut également refléter une toxicité médicamenteuse hépatique. Enfin, une élévation isolée, parfois importante, de la bilirubine libre est fréquente avec l'utilisation de l'indinavir et surtout de l'atazanavir. Cette élévation, secondaire à un trouble de la conjugaison de la bilirubine, peut être associée à un ictère, mais ne s'accompagne pas de lésion hépatique et peut être acceptable.

Certains facteurs de risque d'hépatotoxicité des antirétroviraux sont maintenant bien identifiés. L'hépatotoxicité des antirétroviraux chez les patients co-infectés avec les virus des hépatites est développée dans le chapitre 11. La consommation chronique et excessive de boissons alcoolisées est un facteur aggravant.

Dans ces cas, et plus généralement lorsqu'il existe une élévation des ALAT/ASAT avant l'introduction d'une nouvelle combinaison thérapeutique, une surveillance plus rapprochée des ALAT/ASAT est recommandée (tous les 2 à 3 mois).

Conduite à tenir en cas d'élévation des ALAT/ASAT après l'introduction d'une combinaison d'antirétroviraux (AIII)

En cas d'élévation des transaminases, il faut rechercher des signes d'hypersensibilité (rash cutané), des signes de gravité (ictère, signes d'encéphalopathie hépatique, élévation de la bilirubine conjuguée, chute du taux de prothrombine). Dans ces cas, tous les traitements devront être interrompus avant de mener des investigations complémentaires.

En cas d'élévation asymptomatiques des ALAT, il faut préciser par l'interrogatoire la prise de nouveaux médicaments (antirétroviraux et autres médicaments) et la chronologie des événements ainsi que la consommation d'autres toxiques (alcool, drogues). Il est nécessaire de vérifier l'absence d'infection aiguë virale A, B ou C, en particulier chez les patients non vaccinés ou ayant des pratiques à risque, et modifier le traitement antirétroviral en l'absence d'autres causes d'hépatite, en essayant de remplacer les antirétroviraux les plus hépatotoxiques.

Chez un patient co-infecté par le VHB ou le VHC, une hépatite de restauration immune peut être à l'origine d'une augmentation des ASAT/ALAT. Il ne s'agit pas véritablement d'une toxicité médicamenteuse, mais d'un phénomène lié à une réaction immunitaire contre le VHB ou le VHC. Néanmoins, cette réaction aboutit exceptionnellement à une élimination du virus B ou C. Elle peut être à l'origine d'une progression des lésions hépatiques. N'étant pas dépendante d'un traitement particulier, ces hépatites peuvent se reproduire avec d'autres associations d'antirétroviraux.

En cas de co-infection par le VHB, l'élévation des ALAT/ASAT peut ne pas être liée à une hépatotoxicité et être secondaire à : a) une activité anti-VHB du ténofovir, de l'emtricitabine ou de la lamivudine ; b) une interruption de ces anti-VHB ; c) une résistance du VHB aux anti-VHB ; ou d) une surinfection par le virus delta.

En cas d'*élévation chronique des ALAT/ASAT sans cause évidente*, il s'agit souvent d'une élévation des ALAT modérée et asymptomatique, évoluant depuis de nombreux mois sans qu'il soit possible d'identifier une cause particulière. C'est dans cette situation qu'il faut suspecter un syndrome métabolique (insulino-résistance) et/ou une toxicité mitochondriale. La biopsie hépatique peut être utile car elle peut montrer des lésions de stéatohépatite qui peuvent nécessiter une approche thérapeutique spécifique. Des anomalies relativement modestes peuvent parfois être la seule manifestation de lésions histologiques évoluées avec cirrhose. Toute anomalie persistante des transaminases doit faire l'objet d'une exploration spécifique (AIII).

COMPLICATIONS OSSEUSES

Épidémiologie

La prévalence de l'ostéoporose (T-score < -2,5 DS) chez les patients infectés par le VIH varie de 3 à 22 p. 100, celle de l'ostéopénie (T-score entre -1 et -2,5) de 23 à 65 p. 100 selon les études. La plupart des études concernent des hommes âgés en moyenne de 40 ans. Chez la femme ménopausée, le risque d'ostéoporose paraît nettement majoré (42 versus 23 p. 100 chez les femmes non VIH) [72-74].

Des données préliminaires de l'étude ANRS 120 FOSIVIR montrent, lors du « screening » pour l'inclusion au 24 février 2006, une prévalence de l'ostéoporose de 13,5 p. 100 chez les hommes et de 1,7 p. 100 chez les femmes (sur 601 patients « screenés » en tout, d'un âge médian de 46,3 ans pour les hommes et de 40,1 ans pour les femmes). Les prévalences de l'ostéopénie étaient respectivement de 49 et 29 p. 100.

Les facteurs les plus régulièrement associés à l'ostéopénie sont l'âge, le faible IMC (actuel ou passé), la corticothérapie et l'ancienneté de l'infection [74]. Bien que la prévalence des fractures, complications de l'ostéoporose, soit faible, la prolongation de la survie de ces patients incite à considérer ce problème afin d'envisager une prévention.

Prise en charge

Indications

L'ostéoporose peut être associée à l'infection par le VIH, quels que soient la durée de la maladie, sa sévérité ou ses traitements. Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque habituels d'une ostéoporose (Afssaps 2005):

- âge ;
- T-score du rachis lombaire et/ou de l'extrémité supérieure du fémur ;
- antécédent personnel de fracture ;
- corticothérapie ancienne ou actuelle ;
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du premier degré ;
- insuffisance de masse corporelle ;
- troubles neuromusculaires ou orthopédiques ;
- tabagisme.

Il n'y a pas d'examen biologique utile à réaliser pour dépister l'ostéopénie ou l'ostéoporose. Le niveau de prévalence de l'ostéoporose ne justifie pas un dépistage

systématique ; cependant, un dépistage ciblé par densitométrie osseuse doit être proposé aux patients selon les facteurs de risque classiques.

Si le T-score est inférieur à $-2,5$, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie. En présence d'une ostéoporose, il convient de rechercher une étiologie qui nécessiterait un traitement spécifique (carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, autre endocrinopathie...). S'il existe une ostéopénie isolée (T-score $> -2,5$ et < -1), des mesures préventives seront proposées et la densitométrie osseuse sera refaite après 2 ou 3 ans.

Traitement médicamenteux

Dans tous les cas, les apports alimentaires en calcium doivent être évalués et une supplémentation calcique sera prescrite en cas de carence d'apport. Une carence en vitamine D doit être traitée.

Un traitement médicamenteux de l'ostéoporose est recommandé chez les sujets ostéoporotiques (T-score $< -2,5$) ayant un autre facteur de risque de fracture pathologique (âge, antécédent de fracture, tabagisme, faible poids, immobilisation, corticothérapie actuelle ou ancienne). Ce traitement devra être institué en collaboration avec un rhumatologue. Le traitement de choix porte sur la classe des bisphosphonates, du fait d'une augmentation des marqueurs de résorption chez ces patients et de l'efficacité antifracturaire de tels traitements. On utilisera le Fosamax[®] ou l'Actonel[®], 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. Les études disponibles chez le sujet porteur du VIH ont comporté de faibles effectifs, mais donnent des résultats positifs sur la masse osseuse [76, 77].

Prévention

La prévention consiste à maintenir des apports alimentaires suffisants en calcium (800 mg/j) et à éviter l'amaigrissement. Une activité physique régulière en charge (marche) est bénéfique. Le tabagisme doit être proscrit et la prescription de corticoïdes au long cours évitée.

Chez la femme non ménopausée, on doit discuter le traitement, lorsqu'elle existe, d'une carence hormonale avec aménorrhée. Cependant, l'indication et le choix d'un tel traitement hormonal doivent être évalués en fonction du risque cardiovasculaire.

Ostéonécrose

L'ostéonécrose est rare mais plus fréquente dans la population VIH que dans la population générale [78, 79]. Dans une étude réalisée à partir de la base hospitalière française sur 56 393 sujets, l'incidence de l'ostéonécrose est de 45 cas pour 10 000 patients-années. Outre les facteurs de risque classiques, trois facteurs de risque spécifiques de l'infection par le VIH sont identifiés : l'existence d'un SIDA, un nadir de CD4 bas et, enfin, la durée d'exposition aux traitements antirétroviraux [75].

Il n'y a pas de spécificité de prise en charge par rapport aux ostéonécroses en général. Une plus grande vigilance doit être exercée chez les patients ayant des hypertriglycéridémies importantes et/ou ayant reçu des corticoïdes. En cas de suspicion clinique, l'IRM confirme le diagnostic et détecte une atteinte controlatérale (hanche surtout) asymptomatique, la scintigraphie dépiste des formes multifocales.

Points forts

- Les complications métaboliques constituent un risque bien identifié des traitements antirétroviraux. Elles entrent dans la genèse des troubles de la répartition des graisses et du risque cardiovasculaire.
- La prévalence de la lipodystrophie reste élevée.
- La lipoatrophie est associée à l'utilisation de certains INTI thymidiniques (stavudine et, dans une moindre mesure, zidovudine). Leur exclusion d'un régime thérapeutique permet de réduire le risque de la lipoatrophie.
- La lipoatrophie a un retentissement psychologique important sur les patients. Il est possible de proposer une intervention correctrice, surtout au niveau du visage.
- Les statines sont aujourd'hui le traitement de référence pour abaisser le taux de cholestérol LDL. Seules certaines statines peuvent être utilisées.
- L'insulino-résistance joue un rôle important dans la genèse des troubles métaboliques observés au cours de l'infection par le VIH.
- La survie prolongée des patients impose de prendre en compte les paramètres métaboliques et les facteurs de risque cardiovasculaires dans le suivi du patient.

Le groupe d'experts recommande :

- de prévenir la lipodystrophie en évitant d'utiliser les INTI thymidiniques, en particulier la stavudine à chaque fois qu'une alternative existe (Aa) ;
- de modifier le traitement antirétroviral en cas de complications au profit de molécules moins toxiques (Aa) ;
- d'obtenir la prise en charge financière par l'Assurance maladie des mesures correctrices de la lipoatrophie entraînant un handicap fonctionnel (BIII) ;
- de réaliser tous les ans un bilan lipidoglycémique chez tous les patients. Un test de charge en glucose et une insulinémie à jeun doivent être réalisés en cas de syndrome métabolique et/ou de glycémie élevée (BIII) ;
- d'organiser la prise en charge pluridisciplinaire des facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier du tabagisme au sein des COREVIH.

BIBLIOGRAPHIE

Anomalies de la répartition des graisses

1. SLAMA L, LANOY E, VALANTIN MA et al. Effect of pioglitazone on HIV-1 related lipoatrophy : a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113) with 130 patients. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 151LB.
2. SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al. and the Antiproteases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors 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.
3. THIÉBAUT R, DAUCOURT V, MERCIÉ P et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection : Aquitaine cohort, France, 1999 en Aquitaine. Clin Infect Dis, 2000, 31 : 1482-1487
4. 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.

5. BRINKMAN K, SMEITINK JA, ROMIJN JA et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet*, 1999, *354* : 1112-1115.
6. NOLAN D, HAMMOND E, MARTIN A et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS*, 2003, *17* : 1329-1338.
7. MALLAL SA, JOHN M, MOORE CB et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*, 2000, *14* : 1309-1316.
8. MARTIN A, SMITH DE, CARR A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir : the MITOX Extension Study. *AIDS*, 2004, *18* : 1029-1036.
9. 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 lipoatrophy : 48-week final results of ACTG A5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 755.
10. VALANTIN MA, LANOY E, BENTATA M et al. Maintenance of virological suppression and impact on lipoatrophy of NRTI-sparing regimen in antiretroviral treated patients : NONUKE ANRS 108 study. 10th European AIDS Conference, Dublin, 2005, abstract PS5/2.
11. LEVAN P, NGUYEN TH, LALLEMAND F et al. Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS*, 2002, *16* : 1985-1987.
12. VALANTIN MA, AUBRON-OLIVIER C, GHOSN J et al. Polylactic acid implants (New-Fill[®]) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients : results of an open-label study (VEGA). *AIDS*, 2003, *17* : 2471-2478.
13. Arrêté du remboursement de l'acte d'injection : J.O. du 30 décembre 2004, code QZLB002. Arrêté du remboursement du New Fill[®] : J.O. du 15 février 2005. Avis de la HAS sur : www.has-sante.fr.
14. CARBONNEL E, CLAUDY A. Correction par Eutrophill[®] des lipoatrophies faciales des malades infectés par le VIH. *Ann Dermatol Vénérolog*, 2005, *132* : 521-524.
15. ORLANDO G, GUARALDI G, PEDONE A et al. Effectiveness and durability of polyacrylamide hydrogel injections for treating HIV-related facial lipoatrophy : abstract 44. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, 2005.
16. Demande d'aide exceptionnelle auprès des CPAM, procédure individuelle soumise à conditions de ressources et au degré d'handicap fonctionnel (pour remboursement prothèses de fesses).
17. CARR A, WORKMAN C, CAREY D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, *363* : 429-438.
18. PATRICK WG, MALLON JM et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men-a randomized, placebo-controlled study. *AIDS*, 2006, *20* : 1003-1010.
19. SUTINEN J, WALKER UA, SEVASTIANOVA K et al. Uridine supplementation increases subcutaneous fat in patients with HAART-associated : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, 2005, abstract n° 5.

Anomalies du métabolisme lipidique

20. DUBE MP, STEIN JH, ABERG JA et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy : recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of America and the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*, 2003, *37* : 613-627.
21. SAVES M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. 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.
22. JERICO C, GIMENO JL, KNOBEL H et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. Prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*, 2005, *28* : 144-149.
23. FONTAS E, VAN LETH F, SABIN CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy : are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles ? *J Infect Dis*, 2004, *189* : 1056-1074.
24. FISAC C, FUMEMRO E, CRESPO M et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS*, 2005, *19* : 917-925.

25. JOHNSON M, GRINSZTIJN B, RODRIGUEZ C et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*, 2006, 20 : 711-718.
 26. VAN LETH F, PHANUPHAK P, STROES E et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med*, 2004, 1 : e19.
 27. GALLANT J, DEJESUS E, ARRIBAS JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006, 354 : 251-260.
 28. 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. *CID*, 2002, 34 :1396-1405.
 29. BROWN T, COLE S, LI X et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med*, 2005, 165 : 1179-1184.
 30. BROWN T, LI X, COLE SR et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2005, 19 : 1375-1383.
 31. ECKEL R, GRUNDY S, ZIMMET P. The metabolic syndrome *Lancet*, 2005, 365 : 1415
 32. 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. *CID*, 2002 : 2002-2034.
 33. FISAC C, FUMERO E, CRESPO M et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS*, 2005, 19 : 917-925.
 34. SHIKUMA CM, HU N, MILNE C, YOST et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipodystrophy. *AIDS*, 2001, 15 : 1801-1809.
 35. CARR A, WORKMAN C, CAREY D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV1 lipodystrophy : randomised, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet*, 2004, 303 : 429-438
 36. HADIGAN C, JESTE S, ANDERSON EJ et al. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis*, 2001, 33 : 710-717.
 37. HADIGAN C, MEIGS JB, RABE J et al. Framingham Heart Study. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 939-943.
 38. SUTINEN J, WALKER UA SEVASTIANOVA A et al. Uridine supplementation increases subcutaneous fat in patients with HAART-associated- a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, 2005, abstract n° 5.
 39. HADIGAN C, YAWETZ S, THOMAS A et al. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2004, 140 : 786-794.
 40. VIGOUROUX C et al. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, 2005, oral n° 5.
- Syndrôme métabolique
41. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*, 2001, 285 : 2486-2497.
 42. GAZZARUSO C, SACCHI P, PGARZANITI A et al. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care*, 2002, 25 : 1253-1254.
 43. JERICO C, KNOBEL H, MONTERO M et al. J. Metabolic syndrome among HIV-infected patients : prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*, 2005, 28 : 132-137.
 44. PEIRIS AN, SOTHMANN MS, HOFFMANN RG et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med*, 1989, 110 : 867-872.
 45. HADIGAN C, JESTE S, ANDERSON EJ et al. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis*, 2001, 33 : 710-717.
 46. HENDRICKS KM, DONG KR, TANG AM et al. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78 : 790-795.
 47. DUBE MP, PARKER RA, TEBAS P et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS*, 2005, 19 : 1807-1818.

Risque cardiovasculaire

48. FRIIS-MOLLER N, SABIN CA, WEBER R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1993-2003.

49. 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.
50. D'ARMINIO A, SABIN CA, PHILLIPS AN et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*, 2004, *18* : 1811-1817.
51. FRIIS-MOLLER N, WEBER R, REISS P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients - association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study. *AIDS*, 2003, *17* : 1179-1193.
52. SAVES M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. Risks 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.
53. FRIIS-MOLLER N, REISS P, EL-SADR W et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction : results from the D:A:D study. CROI, Denver, 2006, abstract 144.

Toxicité mitochondriale

54. NOLAN D, MALLAL S. Complications associated with NRTI therapy : update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Therapy*, 2004, *9* : 849-863.
55. WALKER UA, SETZER B, VENHOFF N et al. Increased long term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analog-reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS*, 2002, *16* : 2165-2173.
56. BANI-SADR F, CARRAT F, POL S et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients during interferon plus ribavirin based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *40* : 47-52.
57. GERARD Y, MAULIN L, YAZDANPANAH Y et al. Symptomatic hyperlactataemia : an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, *14* : 2723-2730.
58. GOUGEON ML, PENICAUD L, FROMENTY B et al. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antiv Ther*, 2004, *9* : 161-177.
59. BRINKMAN K. Editorial response : hyperlactatemia and hepatic steatosis as features of mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*, 2001, *31* : 167-169.
60. LEMOINE M, BARBU V, GIRARD PM et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS*, 2006, *14* : 387-395.
61. LONERGAN JT, MCCOMSEY GA, FISHER RL et al. Lack of recurrence of hyperlactatemia in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, *36* : 935-942.
62. MARTIN A, SMITH DE, CARR A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir, the Mitox extension study. *AIDS*, 2004, *18* : 1029-1036.

Complications hépatiques

63. SULKOWSKI MS, MEHTA SH, CHAISSON RE et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS*, 2004, *18* : 2277-2284.
64. COOPER CL, PARBHAKAR MA, ANGEL JB. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 1259-1263.
65. LIVRY C, BINQUET C, SGRO C et al. Acute liver enzyme elevations in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*, 2003, *4* : 400-410.
66. NUNEZ M, LANA R, MENDOZA JL et al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, *27* : 426-431.
67. PUOTI M, TORTI C, RIPAMONTI D et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment : incidence, liver histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, *32* : 259-267.
68. PALMON R, KOO BC, SHOULTZ DA et al. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, *29* : 340-345.
69. TORTI C, LAPADULA G, CASARI S et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients : results from the Italian EPOKA-MASTER cohort. *BMC Infect Dis*, 2005, *5* : 58.
70. BENHAMOU Y, MATS V, DONNA W. Systemic overview of HAART-associated liver enzyme elevations (LEE) in patients infected with HIV and coinfecting with HCV. 13th CROI, Denver. 2006, abstract A: P-1200.

71. LEMOINE M, BARBU V, GIRARD PM et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : 387-395.

Complications osseuses

72. AMIEL C, SLAMA L, BAUDOIN C et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *JBMR*, 2004, *19* : 402-409.
73. AMOROSA V, TEBAS P. Bone disease and HIV infection. *CID*, 2006, *42* : 108-114.
74. BRUERA D, LUNA N, DAVID DO et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independant of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, *17* : 1917-1923.
75. KONISHI M, TAKAHASHI K, YOSHIMOTO E et al. Association between osteopenia/osteoporosis and the serum RANKL in HIV patients. *AIDS*, 2005, *19* : 1240-1241.
76. MONDY K, YARASHESKI K, POWDERLY WG et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *CID*, 2003, *36* : 482-490.
77. YIN M, DOBKIN J, BRUDNEY K et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2005, *16* : 1345-1352.
78. ALLISON GT, BOSTROM MP, GLESBY MJ et al. Osteonecrosis in HIV disease : epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS*, 2003, *17* : 1-9.
79. MARY-KRAUSE M, ROUDIÈRE L, BILLAUD E et al. Impact of treatment with HAART on osteonecrosis (OST) incidence in HIV infected patients. Program and abstracts of the XV International Conference on AIDS, 2004, Bangkok, Thailand, 2004, abstract ThOrB1358.