

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Prise en charge des comorbidités
au cours de l'infection par le VIH
(juin 2019)

Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »

Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	UMR S 1136, INSERM, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI, UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission de travail « Prise en charge des comorbidités au cours de l'infection par le VIH »

Sous la direction du Pr Fabrice BONNET, CHU Bordeaux

Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Philippe MORLAT	CHU Bordeaux
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Personnes auditionnées

Franck BOCCARA	CHU Saint-Antoine, Paris
Jacqueline CAPEAU	CHU Saint-Antoine, Paris
Pierre DUFFAU	CHU Bordeaux
Jacques GASNAULT	CHU Bicêtre, Paris
François-Xavier LESCURE	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Alain MAKINSON	CHU Montpellier
Laurent MICHEL	INSERM, Paris
Emmanuelle PLAISIER	CHU Tenon, Paris
Sylvie ROZENBERG,	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Philippe SOGNI	CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris
Marc-Antoine VALANTIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Sommaire

1. Le risque cardiovasculaire	6
1.1. <i>Données épidémiologiques</i>	6
1.2. <i>Comment mesurer le risque cardiovasculaire ?.....</i>	6
1.3. <i>Prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire.....</i>	9
1.4. <i>Place des biomarqueurs de risque dans la stratification du risque d'IDM.....</i>	10
1.5. <i>Qui adresser à une consultation cardiologique ?</i>	10
2. Les dyslipidémies.....	10
2.1. <i>Données épidémiologiques</i>	10
2.2. <i>Diagnostic d'une dyslipidémie</i>	11
2.3. <i>Objectifs.....</i>	11
2.4. <i>Principes généraux de prise en charge d'une dyslipidémie</i>	12
2.5. <i>Prise en charge d'une hypertriglycémie.....</i>	13
2.6. <i>Suivi d'une dyslipidémie.....</i>	14
3. Hypertension artérielle.....	14
4. Le diabète	15
4.1. <i>Données épidémiologiques</i>	15
4.2. <i>Diagnostic du diabète.....</i>	15
4.3. <i>Prise en charge du diabète</i>	15
4.4. <i>Le syndrome métabolique</i>	16
5. La lipodystrophie.....	17
5.1. <i>Données épidémiologiques</i>	17
5.2. <i>Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie.....</i>	17
5.3. <i>Prise en charge d'une lipodystrophie.....</i>	18
6. Le risque rénal.....	19
6.1. <i>Définition de la Maladie Rénale Chronique.....</i>	19
6.2. <i>Données épidémiologiques</i>	20
6.3. <i>Quel bilan néphrologique chez les PVVIH ?</i>	21
6.4. <i>Quand rechercher les anomalies rénales ?</i>	22
6.5. <i>Quand adresser le patient chez le néphrologue ?.....</i>	22
6.6. <i>Cas particulier de la néphrotoxicité du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et de l'atazanavir.....</i>	22
6.7. <i>Les lithiases.....</i>	22
6.8. <i>Conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale ?</i>	23
6.9. <i>Transplantation rénale et infection par le VIH</i>	23
6.10. <i>Les nouvelles molécules et le rein : cobicistat, dolutégravir et ténofovir alafénamide ...</i>	24

7. Le risque hépatique.....	24
7.1. <i>Morbidité et mortalité hépatique chez les PVVIH</i>	24
7.2. <i>Complications hépatiques des antirétroviraux (ARV)</i>	24
8. Le risque pulmonaire	28
8.1. <i>La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).....</i>	28
8.2. <i>Les cancers pulmonaires.....</i>	29
8.3. <i>L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</i>	29
9. Le risque osseux et la vitamine D	30
9.1. <i>L'Ostéoporose.....</i>	30
9.2. <i>Dosage de la vitamine D.....</i>	32
9.3. <i>L'ostéonécrose</i>	33
10. Le déclin cognitif	33
10.1. <i>Données épidémiologiques</i>	33
10.2. <i>Comment dépister les troubles neurocognitifs ?.....</i>	34
10.3. <i>Qui dépister ?</i>	36
10.4. <i>Prise en charge</i>	37
10.5. <i>Troubles moteurs.....</i>	38
11. Troubles psychiatriques	39
11.1. <i>Données épidémiologique</i>	39
11.2. <i>Comment dépister ?</i>	39
11.3. <i>Prise en charge des troubles psychiatriques</i>	39
11.4. <i>Quand demander un avis spécialisé devant un trouble dépressif ou anxieux ?</i>	39
12. L'infection par le VIH chez le sujet âgé.....	40
Points forts	41
Le groupe d'experts recommande	42
Références.....	43
Annexe - Méthodologie d'élaboration du chapitre	51

1. Le risque cardiovasculaire

1.1 Données épidémiologiques

En France, les maladies cardiovasculaires constituent la 3^e cause de décès des PVVIH si l'on additionne les décès cardiovasculaires et les morts subites qui sont le plus souvent d'origine cardiovasculaire [1]. Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) était généralement retrouvé plus élevé que dans la population générale [2] mais une étude de la cohorte Kaiser Permanente portant sur près de 25 000 PVVIH suivis en Californie entre 1996 et 2011 a montré que le risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde chez les PVVIH par rapport à la population générale a significativement diminué, pour devenir équivalent à celui de la population générale sur la dernière période de l'étude (RR 1,0 ; IC95 % 0,7-1,4 pour les années 2010-2011) [3]. De même, en France, chez les PVVIH ayant un bon contrôle de l'ARN VIH et des CD4 > 500/mm³, le risque ne semble plus supérieur par rapport à la population générale dans la dernière période d'analyse [4].

Trois facteurs peuvent être proposés dans l'augmentation du risque cardiovasculaire antérieurement décrite des PVVIH par rapport à la population générale :

- Une fréquence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier le tabagisme, et la prise de substances illicites telles que la cocaïne [5].
- L'exposition aux antirétroviraux :

– INTI

Dans l'étude DAD et l'étude française réalisée au sein de la FHDH publiée en 2010, une association avec l'exposition cumulée aux analogues de la thymidine était mise en évidence, sans association observée pour les autres INTI [6, 7]. Les données les plus récentes concernant le risque accru d'événements cardiovasculaires avec l'abacavir ne retrouvent pas de lien entre cette molécule et le risque d'IDM ou de récurrence d'IDM [8, 9].

– INNTI

Aucun effet de l'exposition aux INNTI n'a été, à ce jour, mis en évidence sur le risque d'IDM [6, 7].

– Inhibiteurs de la protéase

L'exposition cumulée aux IP, indinavir, lopinavir, fos-amprénavir, darunavir est associée à un risque accru d'IDM [6, 7, 10]. Cet effet ne s'explique qu'en partie par la dyslipidémie induite par les IP, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 et n'est pas constaté avec l'utilisation de l'atazanavir dans l'intercohorte DAD [11].

Dans l'étude française, l'augmentation du risque (Odds ratio) d'IDM est de 1,15 (IC à 95 % : 1,06-1,26) par année d'exposition. Pour un patient dont le risque de base est celui observé dans la cohorte ANRS CO4, soit 1,2 % après 10 ans, il faut traiter 29 patients avec un IP pendant 10 ans pour observer un infarctus de plus. Si le risque de base d'événement cardiovasculaire est de 20 % à 10 ans, il suffit de traiter 3 patients pendant 10 ans avec un IP pour observer un infarctus en plus. Il est donc recommandé d'éviter les IP pour une durée longue chez un patient ayant un niveau de risque élevé [7]. Il est particulièrement important d'évaluer le risque d'événement cardiovasculaire chez tous les patients en identifiant et en comptabilisant le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire sans oublier les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce.

Il n'existe pas de données à moyen-long terme évaluant l'impact des anti-intégrases et du maraviroc sur le risque CV, mais l'impact faible ou absent de ces molécules sur les paramètres métaboliques pourrait être favorable en termes de risque CV.

- Les effets propres de l'infection à VIH, mis en évidence par les résultats de l'essai SMART [12]. Plusieurs études utilisant un marqueur de risque intermédiaire comme l'épaisseur intima-media (IMT) montrent que le VIH lui-même est un facteur de risque d'athérosclérose et mettent en évidence le rôle possible de la réplication virale et d'un rapport CD4/CD8 bas comme des facteurs favorisant l'athérosclérose [13, 14]. De plus en plus d'études insistent sur le rôle de l'activation immunitaire persistante comme facteur de risque accru de développer de l'athérosclérose et un IDM [15-17].

1.2 Comment mesurer le risque cardiovasculaire ?

L'interrogatoire doit rechercher :

- les facteurs classiques qui doivent impérativement figurer dans le dossier médical du patient et être réévalués régulièrement en particulier pour les facteurs modifiables (Cf. table 1) ;
- des facteurs spécifiques tels que l'utilisation de cocaïne ou autres drogues illicites.

**Table 1. Facteurs de risque cardiovasculaire
(adapté à partir des recommandations de l'AFSSAPS 2005)**

- Age :
 - homme de 50 ans ou plus
 - femme de 60 ans ou plus
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - infarctus du myocarde ou mort subite < 55 ans chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin
 - infarctus du myocarde ou mort subite < 65 ans chez la mère ou 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 mM/L) quel que soit le sexe
- LDL-cholestérol supérieur à 1,60 g/L
- Infection par le VIH avec
 - ARN VIH non contrôlé ou
 - Nadir des CD4 < 200/mm³
 - CD8 > 800/mm³
 - Exposition cumulée > 10 ans aux inhibiteurs de la protéase
- Facteur « protecteur »**
- HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5 mM/L)

L'examen clinique doit rechercher activement à l'interrogatoire des arguments pour :

- un accident ischémique cérébral transitoire ;
- une claudication intermittente des membres inférieurs ;
- des signes d'athérosclérose infracliniques (absence d'un pouls, souffle vasculaire, anévrisme de l'aorte abdominale...).

Cette démarche de dépistage doit conduire à une prévention active avec en priorité une éducation au respect des règles hygiéno-diététiques, dont l'efficacité a été prouvée, puis à une prévention médicamenteuse si nécessaire si le risque cardiovasculaire du patient est élevé.

La stratification du risque doit se baser, comme dans la population générale, sur le calcul du risque selon le risque Européen SCORE [18] (table 2).

Celui-ci évalue le risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans, en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total (CT) et permet de définir les patients à haut risque vasculaire (table 3).

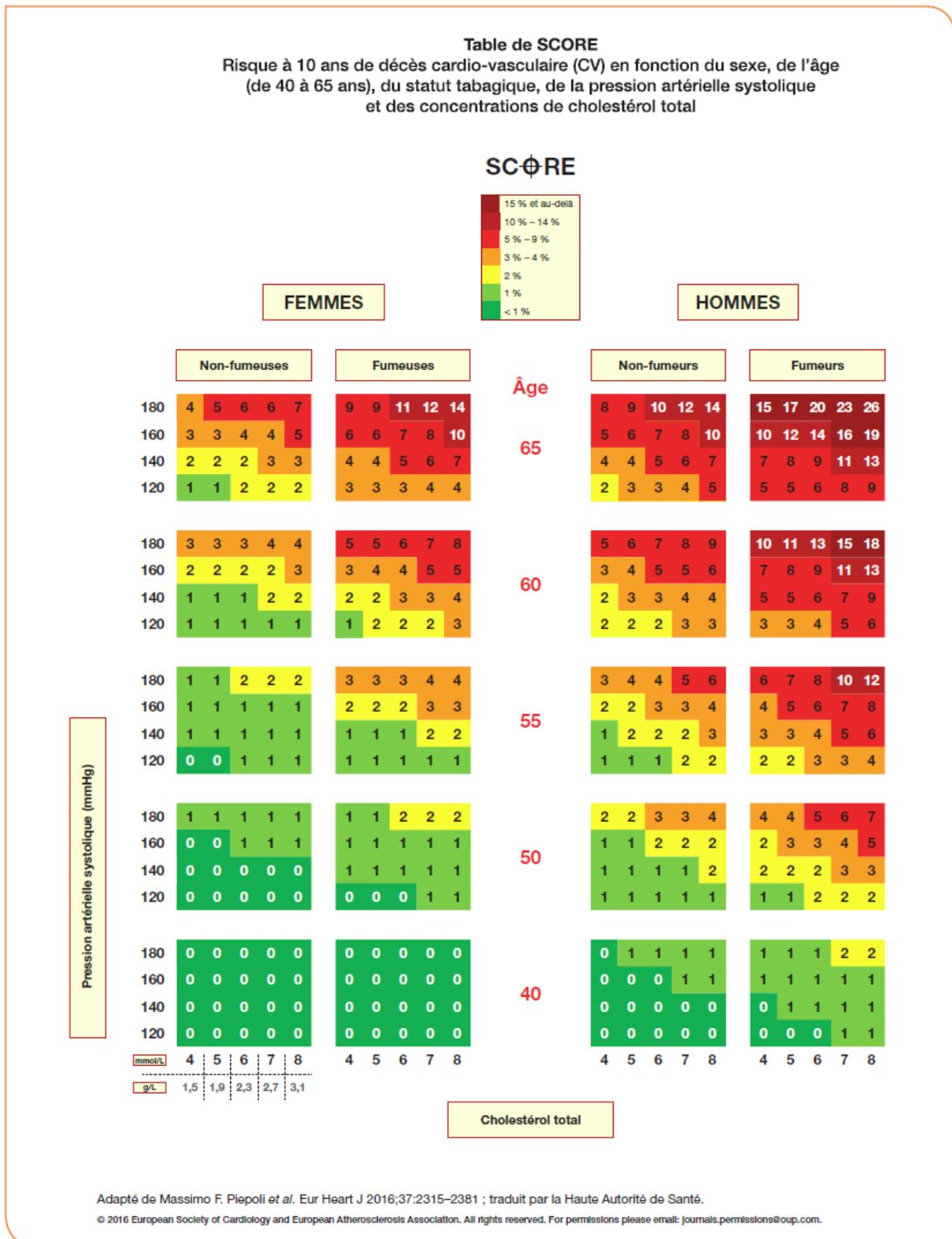
La France se situe dans le groupe des pays à bas risque cardio-vasculaire et il est nécessaire d'utiliser la table d'évaluation du risque correspondant à ce groupe 1. Il existe également une version électronique interactive de SCORE permettant la prise en compte de la concentration de lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et qui effectue une évaluation plus précise du risque.

Cet outil n'est pas adapté pour les patients hypertendus sévères (TA \geq 180/110 mmHg), diabétiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'hypercholestérolémie familiale.

En cas de maladie cardio-vasculaire documentée, en prévention secondaire, le risque cardio-vasculaire est d'emblée considéré très élevé.

L'équation SCORE n'a pas été spécifiquement évaluée dans la population des PVVIH mais le risque rejoint aujourd'hui celui de la population générale avec l'amélioration du statut immuno-virologique.

Table 2. Table de score : évaluation à 10 ans du risque de décès cardiovasculaire



Sujet de moins de 40 ans

Chez les sujets de moins de 40 ans présentant plusieurs facteurs de risque, le risque cardiovasculaire est estimé à partir de tables spécifiques permettant d'estimer le risque relatif (ou sur-risque) par rapport aux sujets sans facteurs de risque.

Cette table de risque relatif, de même que la notion d'âge cardio-vasculaire, ne sont pas une aide à la décision d'instaurer un traitement médicamenteux mais permettent d'informer les sujets jeunes sur le RCV et les modifications nécessaires du mode de vie.

Sujet de plus de 65 ans

L'âge avancé est souvent le facteur principal d'augmentation du RCV. Cela peut entraîner un sur-traitement d'individus âgés à bas risque.

En l'absence d'outil évalué, il est recommandé de considérer avec ces patients l'existence de facteurs de risque, de comorbidités, les effets indésirables potentiels, les bénéfices attendus du traitement, la présence d'une fragilité et le choix du patient.

Tableau 3 : Définition des patients à haut risque cardiovasculaire

Le niveau de risque est défini en fonction du niveau du risque cardiovasculaire évalué par le SCORE et d'autres facteurs cliniques ou biologiques.

Il existe ainsi 4 catégories allant du risque faible, modéré, haut et très haut risque.

- Les sujets à **haut risque** sont ceux avec :
 - un SCORE entre 5 et 10 %
 - ou une HTA sévère
 - ou une hypercholestérolémie familiale
- Les sujets à **très haut risque** sont ceux avec :
 - un SCORE \geq 10 %,
 - ou une insuffisance rénale chronique sévère
 - ou un diabète de type 1 ou 2 \geq 40 ans avec au moins un autre facteur de RCV ou une atteinte d'organe cible
 - ou une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)

Le niveau de risque est défini en fonction du niveau du risque cardiovasculaire évalué par le SCORE et d'autres facteurs cliniques ou biologiques.

Il existe ainsi 4 catégories allant du risque faible, modéré, haut et très haut risque.

- Les sujets à **haut risque** sont ceux avec :
 - un SCORE entre 5 et 10 %
 - ou une HTA sévère
 - ou une hypercholestérolémie familiale
- Les sujets à **très haut risque** sont ceux avec :
 - un SCORE \geq 10 %,
 - ou une insuffisance rénale chronique sévère
 - ou un diabète de type 1 ou 2 \geq 40 ans avec au moins un autre facteur de RCV ou une atteinte d'organe cible
 - ou une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)

1.3 Prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire

En prévention primaire, l'objectif principal est de proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité sur la réduction de la morbidité cardiovasculaire a été démontrée dans la population générale. Cette démarche doit faire partie du bilan régulier des PVVIH, en particulier après 50 ans :

- Prise en charge du sevrage du tabagisme. Celle-ci doit être une priorité compte tenu de son impact fort sur le risque d'IDM avec une réduction du risque de 20 %, et sur les autres complications (cancers).
- L'éducation hygiéno-diététique doit pouvoir s'appuyer sur une consultation spécialisée. L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (Cf. paragraphe « Prise en charge initiale » du [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)).
- Envisager une modification du traitement antirétroviral avec remplacement de l'IP (s'il est prescrit).
- Prise en charge d'une dyslipidémie et/ou d'une hypertension artérielle selon les nouvelles recommandations en population générale (Cf. ci-après).
- Chez les patients à risque élevé ou très élevé de présenter un événement cardiovasculaire, une faible posologie d'aspirine est recommandée (75-100 mg/j) comme dans la population générale en prévention primaire si le risque hémorragique est faible [19].

1.4 Place des biomarqueurs de risque dans la stratification du risque d'IDM

Les biomarqueurs (CRP ultrasensible, cytokines inflammatoires), et les marqueurs morphologiques (épaisseur intima-media-carotidienne, calcifications coronaires) ou fonctionnels (rigidité aortique, fonction endothéliale) du risque vasculaire n'ont pas encore leur place dans une surveillance à l'échelle individuelle mais sont utilisés dans des études de cohorte. À l'échelle d'une population, ils sont associés au risque d'athérosclérose et d'événements cardiovasculaires.

1.5. Qui adresser à une consultation cardiologique ?

Chaque équipe doit identifier des correspondants cardiologues capables de prendre en charge rapidement :

- les personnes présentant des symptômes cardiovasculaires (douleur thoracique, dyspnée, palpitations, œdèmes des membres inférieurs, claudication intermittente, souffle vasculaire, hypertension artérielle) ;
- les personnes avec une anomalie électrocardiographique (signes d'ischémie silencieuse : onde Q de nécrose et/ou sous-décalage du segment ST, arythmie, extrasystoles, trouble de la conduction) ;
- les personnes à risque d'évènement cardiovasculaire élevé ou très élevé ;
- les personnes > 50 ans désirant reprendre une activité physique ;
- les personnes > 50 ans et présentant plus de 2 facteurs même asymptomatiques et avec un ECG normal, pour des compléments d'examen le cas échéant.

À quelle fréquence doit-on réaliser une consultation cardiologique avec ECG ?

- tous les 6 mois : en prévention secondaire ;
- tous les ans : chez un hypertendu compliqué (atteinte cardiaque, rénale) ou un diabétique ;
- tous les 3 ans : en prévention primaire chez un sujet de plus de 50 ans présentant au moins 3 facteurs de risque sans tenir compte du diabète.

2. Les dyslipidémies

2.1. Données épidémiologiques

Les anomalies lipidiques sont fréquentes chez les PVVIH et varient selon l'âge, l'état nutritionnel, le terrain génétique et l'état d'immunodépression.

C'est pourquoi les mesures d'hygiène de vie et alimentaires, ainsi qu'une incitation à l'exercice physique peuvent être proposées dès le début de la prise en charge en charge des PVVIH et rappelées tout au long de leur suivi (Cf. [Chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)).

Certains antirétroviraux ont un impact direct sur les taux plasmatiques des lipides, variable selon la classe et la molécule.

- Le ritonavir a un effet direct hépatique sur la production de VLDL avec une hyperLDLémie et une hypertriglycéridémie dès les premiers mois du traitement. Son utilisation en « booster » peut suffire à modifier les paramètres lipidiques. L'atazanavir et le darunavir sont les IP qui entraînent le moins de troubles lipidiques [1, 2].
- Des anomalies lipidiques pouvaient aussi être observées avec les INTI et les INNTI dans des stratégies de trithérapies dont la prescription n'est aujourd'hui plus recommandée. Des données récentes suggèrent que le ténofovir alafénamide serait associé à une augmentation plus marquée du cholestérol total que le ténofovir disoproxil fumarate chez les patients naïfs [3]. L'efavirenz, moins prescrit actuellement, était responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine a un profil lipidique favorable avec une augmentation du cholestérol HDL et que l'étravirine et la rilpivirine présentent un profil lipidique neutre.
- Les données de tolérance des inhibiteurs de l'intégrase ou du CCR5 montrent que ces molécules n'ont pas ou peu d'effets sur les lipides et améliorent le profil lipidique des personnes prétraitées avec des inhibiteurs de la protéase [4-6]. Récemment des études observationnelles ont montré une augmentation du poids, parfois majeure, associée à la mise en route d'un traitement par anti-intégrase [7]. Ces résultats attendent confirmation par des essais de phase 3 spécifiquement dédiés à cette question.

2.2. Diagnostic d'une dyslipidémie

La prescription d'un bilan lipidique ne doit se concevoir que dans le cadre d'une évaluation globale du risque cardiovasculaire.

Il est recommandé d'évaluer le risque cardiovasculaire en prévention primaire à l'aide de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation).

Cet outil n'est pas adapté pour l'évaluation du risque chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, hypertendus sévères (TA \geq 180/110 mmHg) ou atteints d'hypercholestérolémies familiale qui doivent bénéficier d'un suivi spécifique et sont considérés d'emblée à risque élevé ou très élevé. De même, en cas de maladie cardiovasculaire documentée, le risque cardiovasculaire est d'emblée considéré très élevé.

Le bilan lipidique doit être réalisé après un jeûne de 12 h, en régime alimentaire stable. L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL, selon la nomenclature) comporte un dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL, des triglycérides, et un calcul du cholestérol LDL (LDLc) qui ne peut pas être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/L (4,5 mM/L). Le dosage direct du cholestérol LDL ou, plus rarement, de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors être réalisé.

Table 4. Réalisation du bilan lipidique

Le bilan lipidique doit être réalisé :

- dans le bilan initial ;
- 6 mois après l'initiation ou la modification d'un traitement antirétroviral (si normal, à renouveler tous les 5 ans chez les sujets <50 ans chez l'homme ou < 60 ans chez la femme, en l'absence de changement thérapeutique et d'apparition d'autre indication du dosage) ;
- en cas de survenue d'une lipohypertrophie, de prise de poids, d'un évènement CV, d'une modification du mode de vie et de l'apparition d'un facteur de risque CV ;
- 3 et 6 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDLc.

2.3. Objectifs

L'objectif de valeur de LDLc doit être atteint préférentiellement par les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement antirétroviral, avant d'envisager un traitement spécifique. Les recommandations européennes et françaises de la prise en charge ont été modifiées en 2016 [8]. Ces recommandations intègrent la mesure du risque cardiovasculaire selon le score Européen SCORE qui prédit le risque d'infarctus du myocarde fatal entre 40 et 65 ans (Cf. table 5) [9].

De l'évaluation du risque cardiovasculaire est déduit l'objectif de LDLc à proposer au patient, parmi les autres mesures (sevrage tabagique, correction d'une hypertension artérielle ou d'un diabète, encouragement à un exercice physique régulier et/ou une diététique appropriée notamment pour favoriser une perte de poids en cas de surcharge pondérale...).

Table 5. Niveau de risque cardiovasculaire (adapté de Catapano et al [9]).

Niveau de risque cardio-vasculaire		Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 % Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 % Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée			
	TA ≥ 180/110 mmHg			
Très élevé	SCORE ≥ 10 % Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)			

2.4. Principes généraux de prise en charge d'une dyslipidémie

Premier temps : diététique – incitation à l'exercice – arrêt du tabac

Cf. paragraphe « Prise en charge initiale » du [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#).

Second temps : modification du traitement antirétroviral

La persistance d'un LDLc supérieur à l'objectif de concentration cible malgré l'adaptation de la diététique doit faire envisager une modification du traitement antirétroviral en s'assurant que les ARV associés sont actifs sur le virus :

- remplacement de l'IP/r ou de l'efavirenz par un INNTI moins délétère sur les lipides, en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI. Un essai a confirmé au long cours le profil lipidique favorable de la névirapine en association avec le ténofovir [10] sous réserve du risque immédiat d'hypersensibilité médicamenteuse au changement de traitement. L'étravirine dans l'essai DUET n'a pas montré de toxicité lipidique [11]. La rilpivirine, dernière molécule de la classe, présente un profil lipidique plus favorable que l'efavirenz [12] ;
- remplacement de l'IP/r ou de l'efavirenz par un anti-intégrase, dépourvu d'effet délétère sur les lipides circulants [6, 13, 14].

Troisième temps : introduction d'un agent hypolipémiant

Lorsqu'aucune des mesures précédemment citées n'a permis de mettre le LDLc à l'objectif, l'étape suivante est la mise en route d'un traitement par statines. Ces médicaments ne sont pas dénués de risques chez le PVVIH en raison des interactions médicamenteuses avec les ARV (voie 3A4 du cytochrome P450), du risque accru de rhabdomyolyse et de cytolysse hépatique (table 6).

Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient.

Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDLc avec un rapport bénéfice/risque démontré sur des études en prévention primaire et secondaire en population générale.

Seule l'utilisation de statines non métabolisées ou peu métabolisées par le CYP450 est recommandée avec le ritonavir ou le cobicistat (Cf. [annexe « Pharmacologie »](#)). Elles doivent être initiées à posologies progressivement croissantes.

- La pravastatine n'a pas d'interaction avec les ARV.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des comorbidités au cours de l'infection par le VIH (juin 2019)

- La rosuvastatine (10 mg/jour) s'est montrée plus efficace sur le LDLc que la pravastatine (40 mg/j) dans un essai contrôlé chez des patients recevant un IP (Essai ANRS VIHstatine) quel que soit cet IP et a été bien tolérée [15]. En dehors du syndrome coronaire aigu, il est conseillé de démarrer à faible posologie (5mg/j) puis d'augmenter progressivement jusqu'à l'atteinte de l'objectif de concentration de LDLc.
- La fluvastatine présente un profil d'interaction *a priori* favorable mais elle n'a pas fait l'objet d'études dans le contexte de l'infection par le VIH.
- L'atorvastatine peut être utilisée même en présence d'inhibiteur du CYP450 à doses progressivement croissante [16].

Il persiste des interrogations quant au risque de survenue de diabète chez les patients traités par statines, même si le bénéfice des statines reste largement supérieur à ce risque [17].

Les personnes présentant une hypercholestérolémie sévère non corrigée par les statines ou intolérants aux statines devront faire l'objet d'une réunion pluridisciplinaire incluant les spécialistes du VIH et du métabolisme. L'ézétimibe peut être utilisé en cas de non-atteinte de l'objectif de LDLc et/ou d'intolérance aux statines. L'ézétimibe en association à la simvastatine a montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire [18], mais la simvastatine pose le problème d'une importante interaction avec les inhibiteurs du CYP450.

Des essais portant sur l'utilisation de l'evolocumab (anticorps monoclonal anti-PCSK9) ont montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire et ont débuté dans la population des personnes vivant avec le VIH [19].

2.5 Prise en charge d'une hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie doit faire rechercher un diabète ou une intolérance aux glucides. Il s'agit du paramètre lipidique le plus sensible au régime (alcool, sucres rapides).

L'intervention d'une diététicienne et une adaptation du traitement ARV, en privilégiant les molécules les moins pourvoyeuses de dyslipidémie (Cf. ci-dessus) suffisent le plus souvent.

En cas de taux de TG > 5 g/L de façon prolongée, un traitement par fibrates est recommandé dans la population générale. Cependant, le bénéfice clinique sur le risque cardiovasculaire d'un traitement par fibrates n'est pas démontré.

En cas d'hypertriglycéridémie sévère (> 10 g/L) et persistante, exposant au risque d'ostéonécrose et de pancréatite aiguë, les mesures diététiques doivent être drastiques et un traitement par fibrates est justifié.

Un algorithme thérapeutique en fonction du niveau de triglycérides et de l'atteinte de l'objectif LDLc est proposé par la Société Française d'endocrinologie [8].

2.6 Suivi d'une dyslipidémie

Table 6 : Suivi lipidique (adapté de Catapano et al [9]).

Suivi	
Efficacité de la prise en charge	Après avoir débuté la prise en charge, un bilan lipidique est recommandé dans un délai de 12 à 24 semaines pour les niveaux de RCV faible et modéré, et de 8 à 12 semaines pour les niveaux de RCV élevé et très élevé. Par la suite, un bilan lipidique est recommandé 8 à 12 semaines après chaque adaptation du traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles. Dès la concentration de cholestérol cible atteinte, une consultation annuelle est recommandée avec bilan permettant d'aborder l'adhésion au traitement, les changements du mode de vie et les facteurs de RCV. Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante, il est recommandé de renforcer l'adhésion : → aux modifications du mode de vie, quel que soit le RCV ; → au traitement hypolipémiant s'il a été instauré. L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge (modifications du mode de vie et traitement hypolipémiant) bien suivie.
Surveillance hépatique (ALAT)	→ Avant le traitement. → 8 semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie. → Ensuite tous les ans si ALAT < 3 x N (normale). → Si ALAT ≥ 3 x N : arrêter la statine ou réduire la posologie, contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.
Surveillance musculaire	→ Pas utile de doser la créatine kinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiant avant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire. → Si le taux de CK initial est > 5 x N, il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires.

La consommation de pamplemousse ou de son jus est déconseillée avec un traitement par simvastatine.

En cas d'effets indésirables avec une statine, il convient de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :

- arrêter la statine et la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier que ceux-ci sont liés à la statine ;
- réduire la dose ou remplacer par une autre statine de même intensité ;
- en l'absence d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure.

Il est recommandé de solliciter un avis spécialisé sur les options de traitement d'un patient à RCV élevé intolérant aux statines.

3. Hypertension artérielle

L'HTA doit être traitée selon les recommandations pour la population générale [1], en prenant en compte les interactions médicamenteuses potentielles, en particulier avec les inhibiteurs calciques.

L'objectif thérapeutique est : une pression artérielle (PA) < à 140/90 mmHg chez tous et une PA < 140/85 mmHg chez le patient diabétique.

La recherche de l'atteinte d'un organe cible est une priorité et doit s'effectuer lors du bilan initial et au cours du suivi du patient hypertendu (tous les ans), comme une hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG et/ou en échocardiographie, une insuffisance rénale, la présence d'une micro ou macroprotéinurie, et la diminution de l'index de pression systolique.

Enfin, l'association d'une HTA à des conditions cliniques particulières (maladie coronaire, insuffisance cardiaque, maladie rénale, atteinte vasculaire périphérique, rétinopathie avancée) font de ces patients hypertendus des sujets à haut risque, qui doivent bénéficier d'un contrôle tensionnel strict et d'un suivi cardiologique amenant souvent à la prescription d'une association de plusieurs antihypertenseurs.

La mise en évidence d'une hypertension artérielle au cabinet doit faire proposer la réalisation d'auto-mesures ambulatoires pour confirmation, voire d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h.

Les principes de prise en charge reposent en premier lieu sur les mesures d'hygiène de vie (Cf. [Chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)) incluant une restriction sodée et le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Il est recommandé d'initier une bithérapie médicamenteuse si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour espérer une amélioration significative des chiffres tensionnels.

4. Le diabète

4.1. Données épidémiologiques

L'incidence du diabète de type 2 chez les PVVIH a été étudiée dans plusieurs grandes cohortes européennes, D:A:D [1], la cohorte Suisse [2], APROCO-COPILOTE [3], avec des stratégies thérapeutiques anciennes sans extrapolation possibles aux associations recommandées depuis 2010. Le risque de diabète associé à l'infection par le VIH pourrait en effet être aujourd'hui proche de celui de la population générale [4]. Des travaux récents font toutefois état d'une incidence restant élevée chez les patients vieillissants [5].

Les principaux facteurs de risque de survenue d'un diabète chez les PVVIH sont ceux retrouvés dans la population générale : augmentation de l'âge, de l'index de masse corporelle (IMC), du tour de taille ou du rapport taille/hanche, sexe masculin, co-infection VHC et les mêmes facteurs génétiques de prédisposition. La présence d'une lipodystrophie est également associée à un risque accru de diabète, qu'elle soit de type lipoatrophie ou lipohypertrophie. Le rôle favorisant de certaines molécules antirétrovirales dans le risque de survenue d'un diabète avait été montré : inhibiteurs de protéase de première génération, certains inhibiteurs nucléosidiques qui ne sont plus (D4T, DDI) ou très peu (ZDV) utilisés [6]. Il n'a pas été retrouvé d'association entre le risque de diabète et le ténofovir ou les molécules de dernière génération.

4.2. Diagnostic du diabète

Le diabète est défini par :

- une glycémie à jeun (jeûne de 8 h) ≥ 7 mM/L (1,26 g/L) ou
- une glycémie à n'importe quel moment de la journée $\geq 11,1$ mM/L (2 g/L), la glycémie devant être vérifiée à deux reprises en l'absence de signes évocateurs (polyuropolydipsie, amaigrissement).

Chez les patients à risque élevé de diabète, il est possible de le dépister, en l'absence d'hyperglycémie à jeun, par une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) au cours de laquelle la glycémie est mesurée à jeun, puis 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose : une glycémie à T-120 min $\geq 11,1$ mM/L (2 g/L) permet le diagnostic de diabète.

En l'absence de diabète, des situations à risque (prédiabète) sont diagnostiquées lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 5,6 et 7 mM/L (hyperglycémie modérée à jeun) ou lorsque la glycémie à T-120min de l'HGPO est comprise entre 7,7 et 11,1 mmol/L (intolérance au glucose).

4.3. Prise en charge du diabète

Le diagnostic d'un diabète doit conduire, le plus tôt possible, à une consultation de diabétologie.

En dehors de quelques particularités évoquées ci-dessous, le traitement et le suivi sont identiques à ce qui est recommandé en population générale (Cf. recommandations de l'HAS, janvier 2013).

Le traitement devra toujours comporter une prise en charge hygiéno-diététique.

En cas de survenue d'un diabète, l'utilisation d'ARV récents (rilpivirine, inhibiteurs d'intégrase) dont le profil métabolique est plus favorable que celui de l'efavirenz ou des IP/r pourrait être proposée mais n'a pas été évaluée, en termes de résistance à l'insuline et/ou d'hyperglycémie. Une seule étude avait montré que les patients sous IP semblaient présenter une moins bonne réponse aux traitements hypoglycémisants, nécessitant un suivi rapproché des résultats thérapeutiques [7].

Concernant le choix du traitement médicamenteux du diabète, la metformine doit être utilisée en première intention, en débutant à dose faible (500 mg deux fois par jour) et en évaluant la tolérance digestive. Une méta-analyse a montré qu'elle permet de diminuer l'insulinémie, l'hypertriglycéridémie, l'IMC et le rapport taille/hanche dans le contexte des lipodystrophies associées au traitement de l'infection par le VIH [8].

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des comorbidités au cours de l'infection par le VIH (juin 2019)

Une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²) doit faire diminuer la dose de metformine (qui ne doit pas dépasser 1 500 mg/j) et renforcer la surveillance rénale.

Dans des études pharmacocinétiques, le dolutégravir augmente significativement l'exposition de la metformine de 79 % à 145 % selon la dose de dolutégravir pouvant justifier une diminution de dose de la metformine [9].

L'utilisation des inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales, des sulfamides hypoglycémisants, des glinides, des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV, des analogues du GLP1 et de l'insulinothérapie (Cf. [annexe « Pharmacologie »](#)) n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les PVVIH, et suivra donc les recommandations en population générale.

En l'absence de complication cardiovasculaire évoluée, d'insuffisance rénale sévère, ou de pronostic défavorable de la maladie VIH, l'objectif d'HbA1c doit être, dans la majorité des cas, inférieur à 7 %. Cet objectif varie selon les cas de 6,5 % à 8 % en fonction de l'espérance et vie et des comorbidités. Néanmoins, chez les PVVIH sous INTI, la valeur de l'HbA1c peut être sous-estimée du fait d'une hémolyse accrue [10]. Il est donc utile de surveiller à la fois la glycémie à jeun et l'HbA1c chez ces patients, et d'utiliser l'autocontrôle glycémique si une dissociation significative des valeurs d'HbA1c et de glycémie est observée.

La place du dosage de la fructosamine dans le suivi des PVVIH n'est pas établie.

En plus des recommandations de prévention et de dépistage cardiovasculaire, du contrôle de la pression artérielle (objectif <140/85 mmHg), du bilan lipidique (Cf. chapitres correspondants), les patients diabétiques devront bénéficier régulièrement des examens de dépistage des complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), avec examen clinique, recherche de microalbuminurie, et fond d'œil.

4.4. Le syndrome métabolique

Le syndrome d'insulinorésistance ou syndrome métabolique, situation à haut risque de diabète mais aussi de maladie cardiovasculaire ou de stéatose hépatique, est défini par l'association d'au moins 3 éléments clinico-biologiques parmi l'obésité abdominale, l'augmentation de la pression artérielle, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et le HDL-cholestérol bas (table 7). Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées. L'harmonisation diagnostique de 2009 [11] permet de tenir compte des différences ethniques dans la répartition de la masse grasse. La présence d'une lipodystrophie clinique chez un PVVIH peut remplacer le critère tour de taille.

Table 7. Les critères diagnostiques du syndrome métabolique

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants :	
Obésité abdominale : appréciée par la mesure du tour de taille*	≥ 94 cm chez l'homme ≥ 80 cm chez la femme
Pression artérielle	PAS ≥ 130 et/ou PAD ≥ 85 mmHg
Triglycérides	≥ 1,5 g/L (1,7 mM/L)
HDL Cholestérol	< 0,4 g/L (1 mM/L) chez l'homme < 0,5 g/L (1,3 mM/L) chez la femme
Glycémie	1 g/L (5,6 ≥ 1 g/L (5,6 mM/L))

* Les valeurs données ici sont valides pour la population d'origine caucasienne ou africaine. Chez le PVVIH la présence d'une lipodystrophie clinique peut remplacer ce critère.

Prise en charge d'un « prédiabète » et du syndrome métabolique

La présence d'un « prédiabète » ou d'un syndrome métabolique impose une prise en charge globale visant à prévenir l'apparition d'un diabète ou d'atteintes cardiovasculaires.

Cette prise en charge comporte :

- éducation hygiéno-diététique (Cf. paragraphe « Prise en charge initiale » du [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)) ;
- arrêt du tabac (Cf. paragraphe « Prise en charge initiale » du [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)) ;
- traitement de l'hypertension si besoin ;
- modification du traitement antirétroviral en favorisant les molécules dont le profil métabolique est plus favorable.

Le dosage de l'insulinémie n'est pas recommandé pour la prise en charge du diabète ; le dépistage d'une insulino-résistance par le calcul du score HOMA-IR ($\text{HOMA} - \text{IR} = \text{Insuline (à jeun, mU/L)} \times \text{Glucose (à jeun, mmol/L)} / 22,5$) permettrait pour certains de renforcer les mesures préventives, mais est essentiellement utilisé dans les essais cliniques. La surveillance cardiovasculaire, du bilan lipidique et de la pression artérielle est bien sûr essentielle dans ce contexte.

5. La lipodystrophie

La lipodystrophie ou modification de la répartition du tissu adipeux corporel représente une complication historique du traitement antirétroviral, dont la fréquence et les signes cliniques se sont beaucoup améliorés dans le temps, en particulier chez les patients qui ont initié un traitement avec les stratégies thérapeutiques recommandées depuis 2010, qui préconisaient l'abandon des INTI et des IP les plus pourvoyeurs d'anomalies métaboliques cliniques et biologiques.

5.1. Données épidémiologiques

La prévalence de la lipodystrophie dans la population infectée par le VIH est variable au cours du temps et très dépendante de l'utilisation de certaines molécules antirétrovirales. La survenue de nouvelles lipoatrophies est aujourd'hui rare du fait de l'arrêt de l'utilisation des nucléosidiques thymidiniques (INTI) comme la stavudine et la zidovudine.

Dans une publication issue de la cohorte suisse en 2008, les modifications de répartition des graisses étaient estimées à environ 17 % des patients recevant un traitement depuis plus de 6 ans [1]. Ces modifications de répartition du tissu adipeux étaient dépendantes de l'âge, la prévalence de la lipohypertrophie passant de 14,3 % chez les patients de moins de 50 ans à 27,6 % chez les plus de 65 ans. Les modifications de répartition du tissu adipeux étaient significativement associées aux troubles métaboliques glucidiques et lipidiques et à une augmentation du risque cardiovasculaire.

5.2. Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie

Le diagnostic des anomalies de répartition des graisses est clinique. Elles se présentent comme des transformations morphologiques intéressant le tissu adipeux et observées sous traitement antirétroviral. Deux présentations sont à distinguer :

- **une fonte adipeuse ou lipoatrophie** située plus souvent au niveau du visage (aspect émacié caractéristique, perte des boules de Bichat), des fesses et des membres avec visualisation anormale des veines ;
- **une accumulation du tissu adipeux ou lipohypertrophie**, localisée essentiellement au niveau du tronc avec une augmentation du tissu adipeux sous-cutané et/ou intra-abdominal, une augmentation du volume des seins, du cou et de la région cervicale (bosse de bison).

L'examen clinique initial et au cours du suivi est essentiel

- la mesure du poids, du tour de taille, ainsi que du tour de poitrine sont facilement réalisables. Ces mesures doivent être effectuées avant l'introduction de toute thérapeutique antirétrovirale, puis à intervalles réguliers (tous les deux à trois ans) sous traitement ;
- 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 qui ne fait pas partie du bilan usuel. Celle-ci doit être effectuée chez les patients pour lesquels une chirurgie correctrice est envisagée.

5.3. Prise en charge d'une lipodystrophie

Prise en charge médicale

Les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont indispensables à la prise en charge de la lipodystrophie.

Les données relatives aux adaptations thérapeutiques sont (Cf. [chapitre « Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique »](#)) :

- l'éviction de la stavudine et de la zidovudine déjà recommandée dans le passé, a permis une régression partielle de la lipoatrophie périphérique [2-4] ;
- l'utilisation d'antirétroviraux autres que les IP et l'éfavirenz, moins délétères sur le plan métabolique, améliorant le profil lipidique [5] ;
- le remplacement de l'IP par le raltégravir est peu efficace sur les mesures DEXA de composition corporelle [6] ;
- aucune donnée de l'impact sur le tissu adipeux de l'étravirine, du raltégravir, du dolutégravir et du maraviroc n'est disponible.

Il existe peu de preuve du bénéfice d'un changement de traitement chez les personnes ayant développé une lipodystrophie ; de plus, il n'existe pas d'étude permettant de recommander préférentiellement l'utilisation d'ABC/3TC ou TDF/FTC en ce qui concerne le risque de modification corporelle.

En ce qui concerne l'utilisation du 3ème agent, la survenue d'une lipodystrophie (plutôt de type hypertrophique) devra faire proposer un remplacement de l'ARV. L'utilisation d'ARV récents (rilpivirine, inhibiteurs d'intégrase) peut être proposée, même si aucune étude randomisée n'a permis de montrer une amélioration de la répartition des graisses chez les patients atteints avec ces stratégies.

Pour mémoire, toute modification du traitement ARV doit être envisagée chez des patients en succès virologique, en tenant compte de l'historique du traitement ARV, des échecs et des mutations de résistance éventuelles aux antirétroviraux. Cette modification thérapeutique doit conduire à une réévaluation de la charge virale plasmatique dans les 3 mois suivant le changement.

Place des traitements médicaux spécifiques dans la lipodystrophie

L'uridine, vendue comme supplément alimentaire, n'a montré aucun bénéfice sur la lipoatrophie et n'est donc pas recommandée [7].

Une étude évaluant un analogue de la GH-RH, la tésamoréline vs placebo, chez 412 PVVIH et lipo hypertrophiques a montré une diminution de 15 % du tissu adipeux viscéral après 26 semaines de traitement sans conséquence sur le métabolisme lipidique. Malheureusement, ce bénéfice a été réversible à l'arrêt du traitement [8]. Compte tenu de l'absence d'AMM européenne dans cette indication, la tésamoréline ne peut être recommandée.

Intervention réparatrice dans la lipoatrophie

La lipoatrophie peut être stigmatisante et avoir un retentissement psychologique important pour les patients. Il est possible de proposer une intervention réparatrice au niveau du visage avec des produits de comblement résorbables ou une autogreffe de tissu adipeux en complément de la modification du traitement antirétroviral.

- **Les produits de comblement injectables résorbables** qui obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant d'un marquage CE (certification européenne) sont les suivants :
 - New-Fill® (Sinclair Pharmaceuticals). Le New-Fill® (acide polylactique) et l'acte d'injection sont pris en charge à 100 % pour les PVVIH (par cure de cinq séances espacées d'un mois). La cure peut être renouvelée après 12 à 18 mois si nécessaire [9]. C'est le produit pour lequel l'expérience en France est la plus importante. Une publication rapporte l'utilisation d'acide polylactique chez 4112 patients correspondant à 15667 sessions d'injections (1 à 5 sessions d'injections par patient) menées entre 2005 et 2008 [10]. Dans cette étude, l'événement indésirable différé rapporté le plus fréquemment est l'apparition de nodules sous-cutanés chez 5,7 % des patients. Dans l'étude ANRS-132 Smile, l'effet volumétrique est équivalent entre l'acide polylactique et le gel de polyacrilamide avec néanmoins une tolérance sous cutanée supérieure pour l'acide polylactique [11].

Pour les patients en échec de New-Fill® après une ou plusieurs cures, et ne pouvant payer les produits non remboursés, il est possible et conseillé d'engager des demandes de dérogations exceptionnelles auprès des caisses d'assurance-maladie pour les produits suivants (Cf. ci-

après), ces procédures individuelles étant soumises aux conditions de ressources du patient et au degré de gravité de la lipoatrophie ;

- Restylane SubQ® (Galderma Q-Med). C'est un dispositif implantable et résorbable à base d'acide hyaluronique [12]. Une seule étude non comparative sur un faible effectif a été rapportée, qui ne confirme pas l'intérêt de ce produit dans la correction des lipoatrophies faciales chez les PVVIH traitées par antirétroviraux.
- Radiesse® (Merz Aesthetic). L'hydroxyapatite de calcium a été approuvé pour la lipoatrophie liée au VIH aux USA par la FDA. Sa tenue moyenne est estimée de 18 à 24 mois. Une étude sur 100 patients montre une amélioration chez tous les patients à 12 mois, persistante chez 90 % d'entre eux à 18 mois, sans nodule sous-cutané [13].
- **Les produits non résorbables** destinés au comblement des rides font l'objet d'une mise en garde par l'ANSM depuis mai 2010. Ils sont déconseillés dans une finalité esthétique (risque d'effets indésirables graves retardés), mais ne sont pas déconseillés dans une finalité reconstructrice.
- **La chirurgie au niveau du visage par autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman** : cette méthode nécessite une anesthésie générale et une quantité de graisse à prélever suffisante au niveau abdominal. Elle permet un effet maintenu au-delà d'un an sans complications [14]. La graisse peut néanmoins se résorber en quelques années et nécessiter une réintervention chirurgicale. L'acte chirurgical est inscrit 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.

Dans les cas sévères de lipoatrophie des fessiers, la position assise peut être source de souffrances et de handicap fonctionnel. Les techniques de comblement peuvent alors être utilisées pour restaurer les pertes de volume. Le Macrolane® (acide hyaluronique) a obtenu un agrément CE dans cette application en 2007 (coût d'environ 4 000 €). Les prothèses de fesses et/ou la lipostructure peuvent être également envisagées dans des situations plus extrêmes.

L'injection de graisse peut être prise en charge avec un accord personnel de remboursement (demande d'aide exceptionnelle auprès de la CPAM, procédure soumise aux ressources et au degré de handicap fonctionnel).

Intervention réparatrice dans la lipohypertrophie

Si l'accumulation de graisse au niveau cervical, mammaire ou abdominal 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.

6. Le risque rénal

L'épidémiologie des atteintes rénales chez les PVVIH s'est considérablement modifiée ces 20 dernières années. Si la prévalence de la néphropathie associée au VIH (HIV-associated nephropathy ou HIVAN) a fortement diminué depuis l'utilisation des multithérapies antirétrovirales, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale dans cette population reste stable depuis la fin des années 1990. Ceci s'explique par l'émergence d'une nouvelle typologie des atteintes rénales en lien avec la forte prévalence des comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques, du vieillissement de la population, et de l'impact de l'exposition cumulée et prolongée à certains ARV.

6.1. Définition de la Maladie Rénale Chronique

La Maladie Rénale Chronique (MRC) est définie, quelle que soit sa cause, par la présence depuis plus de 3 mois, d'au moins un marqueur d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie, dysfonction tubulaire, anomalie rénale morphologique ou anomalie histologique) ou d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min/1,73m² (table 8). L'insuffisance rénale chronique est définie par un DFGe < 60 ml/min/1,73m².

Le calcul du DFGe prendra en compte une augmentation initiale de la créatininémie de 5 à 10 µmol/L après l'introduction du cobicistat, du dolutégravir et dans une moindre mesure de la rilpivirine, liée à une interaction avec les transporteurs tubulaires de la créatinine et sans baisse du débit de filtration glomérulaire mesuré. Cette augmentation se produit dans les semaines qui suivent

l'introduction de ces antirétroviraux, et doit ensuite rester stable dans le temps. Les paramètres urinaires ne sont pas modifiés.

Table 8. Les 5 stades de la Maladie Rénale Chronique (HAS 2012)

Stades	Description	DFG MDRD* (ml/min/1,73m ²)
1	Présence d'au moins 1 marqueur de Maladie Rénale Chronique* avec DFG normal ou augmenté	> 90
2	Présence d'au moins 1 marqueur de Maladie Rénale Chronique* avec insuffisance rénale légère	60-90
3A 3B	Insuffisance rénale modérée	45-59 44-30
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15 Traitement de suppléance

*protéinurie, hématurie, leucocyturie, dysfonction tubulaire, anomalie rénale morphologique ou histologique

6.2. Données épidémiologiques

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez les PVVIH est de 5 à 9 % et celle de la maladie rénale chronique est de 15 à 20 % [1-3]. Globalement, le risque rénal est multiplié par un facteur de 5 à 10 dans la population VIH comparée à la population générale, que ce soit pour l'insuffisance rénale chronique [4] ou l'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés [5]. Les principaux facteurs de risque d'IRC sont l'âge, le sexe féminin, l'origine ethnique (africaine ou antillaise), la co-infection VHC, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, l'utilisation de drogues IV, un nadir de CD4 <200/mm³ et l'exposition à l'indinavir, à l'atazanavir ou au ténofovir [1-3].

A côté des néphropathies spécifiquement liées à l'infection virale, l'immunodépression sévère ou la néphrotoxicité directe de certains ARV, une part grandissante des atteintes rénales chez les PVVIH est secondaire aux comorbidités cardio-vasculaires, possiblement aggravées par l'âge, et fortement prévalentes dans cette population : athérosclérose, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie et consommation tabagique. Ainsi, l'atteinte glomérulaire actuellement la plus fréquemment retrouvée chez les PVVIH est la hyalinose segmentaire et focale (HSF) classique, non liée au virus mais secondaire aux troubles métaboliques et au vieillissement [6] (Cf. table 9).

L'insuffisance rénale représente chez les PVVIH un facteur pronostique indépendant de mortalité, avec l'âge, l'hémoglobine, le taux de CD4, le niveau de charge virale, l'atteinte hépatique et les marqueurs de l'inflammation [7]. Ces données justifient donc l'évaluation systématique et répétée des paramètres néphrologiques chez les PVVIH.

Table 9. Les atteintes rénales au cours de l'infection VIH

Liées au VIH	Liées au déficit immunitaire	Liées aux ARV	Liées aux comorbidités cardio-vasculaires / autres
HIVAN Microangiopathies thrombotiques Glomérulonéphrites à complexes immuns	Néphropathies interstitielles infiltratives (mycobactéries, hémopathies, DILS) Néphropathies interstitielles infectieuses Glomérulonéphrites post-infectieuses	Tubulopathie proximale Néphrolithiase Néphropathies cristallines Néphrites interstitielles immuno-allergiques Effet indirect : IRIS	Néphroangiosclérose Hyalinose segmentaire et focale classique Néphropathie diabétique Glomérulopathies compliquant les co-infections VHB/VHC

HIVAN : HIV-associated nephropathy, LNH : lymphomes non hodgkiniens, DILS : diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, IRIS : immune restoration inflammatory syndrome, HSF : hyalinose segmentaire et focale.

6.3. Quel bilan néphrologique chez les PVVIH ?

Bilan de dépistage

L'évaluation néphrologique de dépistage doit combiner systématiquement une estimation du DFG et un dosage de la protéinurie.

(1) **Estimation du DFG** : Différentes études ont validé la supériorité de la formule CKD-EPI pour l'estimation du DFG, par rapport à la formule MDRD et la formule Cockcroft et Gault dans la population VIH [8-10]. L'utilisation de la formule CKD-EPI nécessite un dosage enzymatique ou Jaffé IDMS de la créatininémie pour pouvoir être utilisée. Une mesure du DFG par une méthode de référence dans un laboratoire d'Explorations Fonctionnelles peut être proposée aux patients ayant un âge ou un IMC extrême, situations où les équations d'estimations du DFG sont mises en défaut. Bien qu'historiquement la formule Cockcroft et Gault constituait le référence pour les adaptations thérapeutiques, l'utilisation de la formule CKD-EPI est maintenant admises à cet usage par les néphrologues, y compris chez les PVVIH [11].

(2) **Recherche d'une protéinurie** : La bandelette urinaire manque de sensibilité pour les protéinuries tubulaires et doit être remplacée dans les populations à risque rénal par le dosage de la protéinurie, combiné à celui de l'albuminurie et de la créatinine urinaire, sur un échantillon urinaire (idéalement deuxième miction matinale).

(3) **Cas des patients exposés au ténofovir** : le bilan néphrologique doit être complété par une phosphorémie à jeun et une recherche de glycosurie à la bandelette.

Explorations complémentaires si anomalie sur le bilan de dépistage

Un bilan rénal de dépistage anormal ($DFGe < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, et/ou $\text{protéinurie/creatU} > 50 \text{ mg/mmol}$ ou $\text{protéinurie} > 0,5 \text{ g/24h}$), doit être confirmé sur un second prélèvement, et complété par un ECBU. Une glycosurie positive à la bandelette sera confirmée sur un échantillon d'urine, combiné au dosage d'une glycémie à jeun.

Lorsque le second bilan confirme les anomalies, les examens complémentaires suivants sont proposés :

- échographie rénale (évaluation de la taille des reins et de la morphologie de l'arbre urinaire) ;
- électrophorèse des protéines urinaires (EPU), dosage urinaire de l'alpha 1-microglobuline ou de la retinol binding protein (RBP), protéines urinaires de bas poids moléculaire signant une anomalie tubulaire.

L'objectif est de déterminer la nature glomérulaire ou tubulaire de la pathologie rénale, et de dépister une éventuelle maladie urologique retentissant sur la fonction rénale.

- Une maladie glomérulaire se caractérise par une prédominance de l'albuminurie ($\text{albuminurie/protéinurie} > 60 \%$).
- Une atteinte tubulaire se traduit par un rapport $\text{albuminurie/protéinurie} < 50 \%$, avec une augmentation des protéines de petit poids moléculaires sur l'EPU et sur le dosage de l'alpha 1-microglobuline et la RBP. Une protéinurie tubulaire fera rechercher d'autres signes de dysfonction

tubulaire : glycosurie normoglycémique, hypokaliémie à kaliurèse inadaptée, hypophosphorémie, hypouricémie et acidose métabolique.

- Une atteinte vasculaire se caractérise par une microalbuminurie (30 à 300 mg/24 h ou 3 à 30 mg/mmolC) même si elle peut être également un marqueur de néphropathie glomérulaire à un stade précoce.

6.4. Quand rechercher les anomalies rénales ?

Il est recommandé d'évaluer les paramètres rénaux (DFGe CKD-EPI, protéinurie, albuminurie, créatininurie sur échantillon) chez toute PVVIH :

- au moment du diagnostic de l'infection VIH ;
- annuellement ;
- tous les 6 mois en présence d'au moins 2 facteurs de risque rénal : âge > 50 ans, sexe féminin, origine africaine/antillaise, co-infections VHC ou VHB, HTA, diabète, dyslipidémie, nadir CD4 < 200/mm³ et/ou exposition à l'atazanavir ou au ténofovir.
- lors de tout changement de traitement ARV ;
- lors de l'exposition à un traitement néphrotoxique non ARV.

6.5. Quand adresser le patient chez le néphrologue ?

Une consultation rapide à urgente s'impose dans les situations suivantes :

- insuffisance rénale aiguë
- protéinurie abondante ≥ 3 g/24 h ou 300 mg/mmol créatinine
- apparition d'une protéinurie, quel que soit son débit, associée à une hématurie.

Une consultation sans urgence devra être proposée dans les autres situations :

- baisse accélérée du DFGe, supérieure à -3 à -5 mL/min/an
- DFGe < 60 ml/min/1,73m²
- troubles métaboliques non menaçants : hypophosphorémie, glycosurie normoglycémique
- protéinurie pathologique > 50 mg/mmol créatinine

6.6. Cas particulier de la néphrotoxicité du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et de l'atazanavir

La tubulopathie proximale compliquant l'exposition au TDF est un évènement rare. Il associe des signes biologiques de tubulopathie proximale (protéinurie tubulaire, hypophosphorémie, glycosurie normoglycémique, parfois hypouricémie, hypokaliémie) et inconstamment une insuffisance rénale aiguë. Si les signes de tubulopathie disparaissent toujours dans les 3 mois suivant l'arrêt de la molécule, l'insuffisance rénale persiste chez 50 % des patients. Différents facteurs de risque de tubulotoxicité aiguë du TDF ont été retenus : âge, faible poids corporel, insuffisance rénale préexistante, nadir de CD4 bas, utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou de néphrotoxiques non ARV (AINS en particulier) [12-14].

A côté de la tubulotoxicité aiguë, plusieurs études de cohortes ont montré que l'exposition prolongée au TDF était associée à un risque accru de développer une insuffisance rénale chronique (DFGe <60 ml/min/1,73m²) [15-16].

Le ténofovir étant éliminé par le rein, l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux [17]. Chez les patients présentant un DFG < 70 ml/mn, le TDF devra être utilisé selon la balance bénéfices/risques prenant en compte les autres facteurs de risque rénaux. À partir d'un DFG ≤ 60 ml/min, si le TDF ne peut être évité, il peut être utile d'effectuer un dosage plasmatique du médicament afin d'en réduire la posologie en cas de concentration élevée.

La prescription du TDF devra être définitivement interrompue en cas d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation rapide du DFG imputable au médicament. Le traitement symptomatique de l'atteinte tubulaire proximale, outre l'arrêt du ténofovir, associe une supplémentation par calcitriol et phosphore oral durant 3 mois.

6.7. Les lithiases

La prévalence des lithiases dans les pays industrialisés est importante ; de l'ordre de 10 % de la population générale. Les facteurs de risque de lithiases sont multiples, le plus fréquemment d'origine alimentaire (défaut d'hydratation, apports riches en sel et sucre, apports riches en oxalates...),

favorisés par la sédentarité et le diabète. Les lithiases médicamenteuses ne représentent que 1 à 2 % de l'ensemble des calculs urinaires. Si l'indinavir était responsable de lithiase urinaire chez 12 % des personnes exposées, l'atazanavir est l'antirétroviral le plus inducteur de lithiase, survenant dans un délai médian de 1,7 an après l'initiation du traitement par atazanavir [18, 19]. Lorsqu'une maladie lithiasique apparaît chez une PVVIH, exposée ou non à l'atazanavir, il est impératif de réaliser, dès le premier épisode, un bilan afin de déterminer la nature (table 10) et de mettre en place les mesures thérapeutiques adaptées afin de prévenir la récurrence. L'atazanavir sera bien sûr arrêté définitivement si l'origine médicamenteuse est confirmée et sa prescription devra être rediscutée quel que soit l'origine lithiasique.

Table 10. Examens recommandés en cas de lithiase urinaire

<ul style="list-style-type: none">• Sang (à jeun) Créatininémie et DFG_e [CKD EPI] Électrolytes : calcium, magnésium, phosphate Acide urique Parathormone, 25 OH Vitamine D• Urine pH urinaire ECBU Électrolytes : sodium, urée, créat, calcium, magnésium, phosphate Urate, oxalate, citrate• Analyse du calcul• Cristallurie• Echographie rénale et scanner rénal basse dose non injecté

6.8. Conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale ?

En dehors d'un lien de causalité entre l'insuffisance rénale et le traitement antirétroviral, il est recommandé une adaptation posologique pour les ARV éliminés par voie rénale, le plus souvent à partir d'un DFG_e < 60 mL/mn/1,73 m². (Cf. [annexe « Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine »](#)).

La prescription du TDF devra être définitivement interrompue en cas d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation rapide du DFG imputables au médicament.

Les mesures générales applicables à tous patients présentant une maladie rénale chronique seront renforcées :

- éviction des néphrotoxiques (antibiotiques, produits de contrastes iodés, etc.) parfois pris en automédication (AINS, anabolisants, thérapie, etc.) ;
- vigilance en cas de risque de déshydratation importante (diarrhée, hyperthermie, etc.) ;
- renforcement des mesures d'hygiène de vie (poids, tabac, alimentation) ;
- contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, diabète, tabac) ;
- traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II en première intention devant une HTA et/ou une protéinurie ;
- chez les patients dialysés, la posologie des ARV doit être adaptée uniquement lorsque la pharmacocinétique des molécules le justifie (sous dosages parfois injustifiés et délétères) [20], l'objectif restant le contrôle immuno-virologique optimal.

Les alternatives au TDF parmi les analogues nucléos(t)idiques sont l'abacavir (ABC), sous réserve de la négativité de l'allèle HLA-B*5701, dont la dose n'a pas à être modifiée en cas d'insuffisance rénale, et le ténofovir alafénamide (TAF), dont la toxicité rénale est moindre que celle du TDF et peut être prescrit jusqu'à une clairance de la créatinine > 30 ml/mn (21).

6.9. Transplantation rénale et infection par le VIH

L'inscription pour la liste de greffe rénale doit être envisagée chez tout PVVIH ayant une maladie rénale chronique stade 5, avant même la prise en charge en dialyse, et lorsque l'infection virale est contrôlée et les lymphocytes CD4 >200/mm³ sous un traitement ARV stable depuis au moins 6 mois.

Les résultats montrent une survie des greffons rénaux et des patients comparables à celle de patients non infectés par le VIH à un an, mais au prix d'épisodes de rejet plus fréquents [22]. La transplantation requiert une prise en charge multidisciplinaire compte tenu des interactions possibles entre antirétroviraux et certains immunosuppresseurs.

6.10. Les nouvelles molécules et le rein : cobicistat, dolutégravir et ténofovir alafénamide

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire active de créatinine, ce qui entraîne une élévation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine estimée, sans toutefois de réduction du DFG (23). Cette élévation de la créatininémie est observée dans les quatre premières semaines et se stabilise ensuite. Elle doit être distinguée des tubulopathies induites par ténofovirDF, ce qui nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale, de la protéinurie, de la glycosurie et de la phosphorémie. L'élévation de la créatininémie induite par le cobicistat étant généralement < 35 µmol/l, toute élévation supérieure doit rendre attentif à l'existence d'une insuffisance rénale d'autre cause ou d'une tubulopathie proximale. Il est donc indispensable d'effectuer une mesure de la créatininémie, dans le même laboratoire, immédiatement avant et 4 semaines après l'introduction d'un traitement par ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat.

Le dolutégravir entraîne une augmentation attendue, de l'ordre de 10 %, de la créatininémie, et par voie de conséquence une diminution de la clairance estimée de la créatinine, liée à l'inhibition du transporteur organique de cations, OCT2. Cette inhibition bloque la sécrétion tubulaire de la créatinine, d'où l'augmentation de la créatinine sérique, mais sans modification du DFG mesurée par exemple par la clairance du iohexol (24). Dans les essais SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO, il n'y a eu aucun cas de tubulopathie ni d'arrêt du dolutégravir pour toxicité rénale.

Le ténofovir alafénamide (TAF), permet d'obtenir des concentrations intracellulaires lymphocytaires de ténofovir 4 fois plus élevées du métabolite actif (ténofovir diphosphate) qu'avec le TDF, ce qui permet de l'administrer à des doses plus faibles (10 ou 25 mg/j vs. 245 mg/j avec le ténofovirDF), avec en conséquence des concentrations plasmatiques de ténofovir réduites de 90 % par rapport à celles obtenues avec le ténofovirDF. Plusieurs études comparant TAF et TDF dans le cadre de diverses associations d'ARV ont montré la non-infériorité de TAF par rapport à TDF en termes d'efficacité virologique et une meilleure tolérance rénale et osseuse à court terme sous TAF que sous TDF. Les essais comparant chez des patients naïfs TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat à TDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat ont en revanche montré une augmentation significativement plus importante des paramètres lipidiques (cholestérol total, fractions LDL et HDL et triglycérides) sous TAF que sous TDF (25). La prescription de TAF est contre-indiquée chez l'adulte ayant une insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 30 ml/mn.

7. Le risque hépatique

7.1. Morbidité et mortalité hépatique chez les PVVIH

Les hépatopathies représentaient en 2010 en France 13 % de la mortalité des PVVIH, soit la 3^e cause de mortalité dans cette population [1]. La co-infection VHB ou VHC était impliquée dans 96 % de ces décès, associée dans 37 % des cas à une consommation excessive d'alcool (>30 g/j).

En l'absence de co-infection VHB ou VHC, l'incidence de survenue d'une augmentation chronique des transaminases chez les PVVIH était estimée à 3,9 cas pour 100 personnes-années (IC 95 % : 3,5-4,3) en 2010 [2]. Les traitements actuels du VIH et le traitement actif du VHC sont associés à une diminution de la fréquence de ces anomalies biologiques en pratique quotidienne.

7.2. Complications hépatiques des antirétroviraux (ARV)

Les anomalies du bilan hépatique sous traitement ARV étaient fréquentes et de mécanismes variables ; elles peuvent encore persister de nos jours avec une moindre fréquence et justifient le suivi rapproché du bilan hépatique chez les patients qui initient un nouveau traitement ARV (Cf. table 11).

Dans les premières semaines de traitement (anomalies précoces), il s'agit le plus souvent d'une hépatite de type immuno-allergique s'intégrant parfois dans un syndrome d'hypersensibilité. Il peut s'agir aussi d'une toxicité mitochondriale ou d'une toxicité directe. L'augmentation initiale des CD4

peut aussi s'accompagner d'un syndrome de restauration immunitaire avec atteinte hépatique.

À distance (anomalies tardives), les ARV sont plutôt responsables de stéatose ou de stéatohépatite associées aux anomalies métaboliques. L'avis d'un hépatologue est le plus souvent souhaitable.

Table 11. Mécanismes possibles de la toxicité hépatique des antirétroviraux

Classes d'ARV	Reconstitution immunitaire	Réaction hypersensibilité	Toxicité directe	Toxicité mitochondriale	Stéatose / Stéatohépatite
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse	1	2		1,3	1,3
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	1	1	4		1
Inhibiteurs de protéase	1	5	1		1,6
Inhibiteurs d'intégrase	1				
Inhibiteurs d'entrée	1	1			
Inhibiteurs de fusion	1				

¹ possible avec toutes les molécules de cette classe ; ² possible avec abacavir ; ³ plus fréquent avec stavudine, didanosine et zidovudine ; ⁴ possible avec névirapine et efavirenz ; ⁵ possible avec fosamprenavir et darunavir ; ⁶ plus fréquent si IP boostés par ritonavir.

Atteinte hépatique précoce

La gravité de l'atteinte hépatique est habituellement classée selon le degré d'augmentation des transaminases (hépatites cytolytiques) (Cf. table12).

Table 12. Gravité de l'augmentation des transaminases en fonction de la limite supérieure de la normale (LSN ; d'après critères ACTG) ou de la valeur initiale de base si celle-ci n'était pas normale (d'après Sulkowski et al.)

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Critères ACTG*	1,25-2,5 x LSN	2,5-5 x LSN	5-10 x LSN	> 10 x LSN
Sulkowski et al. [3]	1,25-2,5 x base	2,5-3,5 x base	3,5-5 x base	> 5 x base

* AIDS Clinical Trials Group. Table of Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Rockville, MD : Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases ; 1996.

L'incidence des anomalies sévères du bilan hépatique sous ARV (grade 3 et 4) variait de 2 à 18 % dans les études d'enregistrement de phase 3 avant 2012 [4]. Il s'agit le plus souvent d'une cytolyse associée ou non à une cholestase. La fréquence des atteintes hépatiques varie en fréquence et en intensité entre les différentes classes d'ARV et au sein d'une même classe. Les facteurs associés le plus souvent retrouvés sont l'existence d'une co-infection VHC ou VHB, une consommation excessive

d'alcool, le sexe féminin, l'âge, la durée d'exposition aux ARV et l'augmentation rapide des CD4 dans les premières semaines de traitement.

Le mécanisme physiopathologique est le plus souvent de type immuno-allergique pour la névirapine et l'abacavir, avec une réaction d'hypersensibilité incluant fièvre et signes cutanés parfois sévères (rashes), imposant l'arrêt du traitement. Pour la névirapine, les facteurs prédisposants sont la présence de l'allèle HLA-DRB1*0101 associé à un taux de CD4 > 250/mm³ chez la femme et > 400/mm³ chez l'homme. Pour l'abacavir, il s'agit de la présence de l'allèle HLA-B*5701.

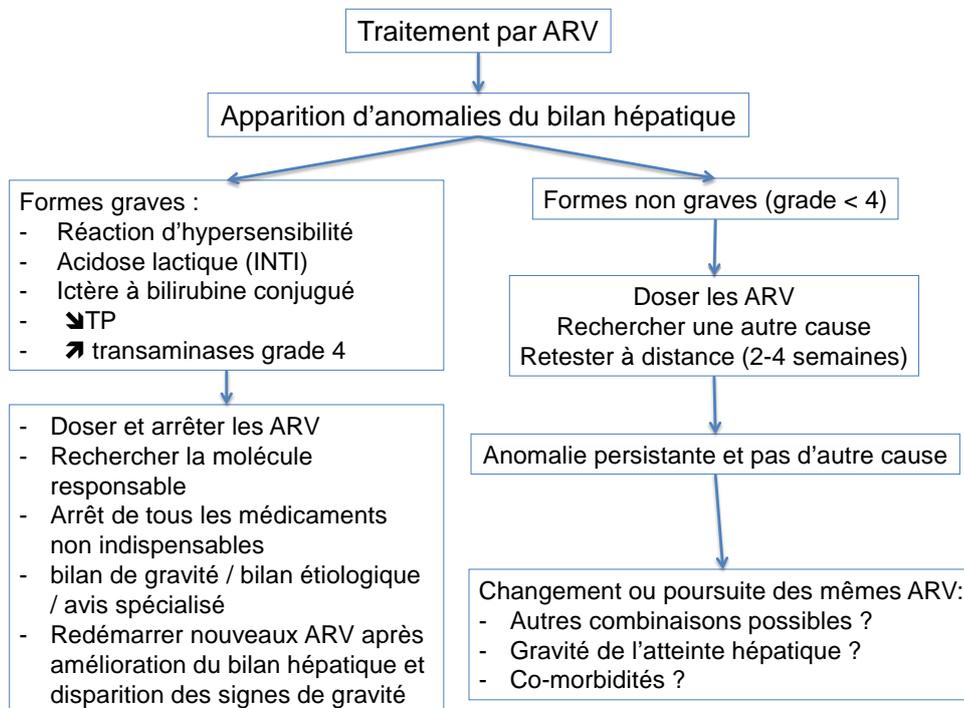
Avec l'efavirenz, des anomalies hépatiques précoces ont été observées, associées à un haplotype du CYT2B6. Elles sont en règle générale peu sévères et peuvent être associées à des manifestations cutanées. Ces anomalies peuvent être observées, quoique moins fréquemment, avec la rilpivirine.

Les inhibiteurs de protéase du VIH ont, en général, une meilleure tolérance hépatique que les INNTI. Cependant, une hépatotoxicité précoce (dose dépendante) a été rapportée avec le tipranavir/r avec une fréquence supérieure à celle des autres IP/r. Dans le cas de l'atazanavir, l'augmentation de la bilirubine totale à prédominance non conjuguée (ou bilirubine libre) est liée à une interaction avec l'UGTA1 et ne témoigne pas d'une toxicité hépatique.

La toxicité hépatique des inhibiteurs de l'intégrase est très faible. Une élévation des transaminases (grade 2 à 4) était notée dans moins de 1,5 % des cas dans les essais évaluant le raltégravir. Dans les essais GEMINI, un évènement indésirable grave de cause hépatique était relevé chez deux patients parmi les 1441 traités par dolutégravir [5]. Enfin, l'essai évaluant le bictégravir contre le dolutégravir montrait une augmentation des transaminases équivalente dans les deux bras à 2 % des patients traités [6].

En pratique, en cas d'anomalies précoces du bilan hépatique ou de symptômes associés à l'atteinte hépatique, des signes de gravité doivent être recherchés, conduisant à l'arrêt des ARV : acidose lactique, signes d'hypersensibilité, ictère à bilirubine conjuguée, insuffisance hépatocellulaire avec une baisse du taux de prothrombine et du facteur V et/ou augmentation des transaminases de grade 4. En fonction de la présence ou non de ces signes, il est proposé l'attitude décrite dans la figure 1 suivante.

Figure 1. Algorithme décisionnel en cas d'apparition d'anomalies précoces du bilan hépatique sous traitement antirétroviral



Anomalies tardives métaboliques : stéatose et stéatohépatite

La stéatose et la stéatohépatite sont en général multifactorielles, avec notamment l'impact direct de certains ARV (par le biais d'une toxicité mitochondriale), les perturbations induites du métabolisme glucido-lipidique et la survenue d'un syndrome métabolique. Le développement d'une insulino-résistance apparaît comme un élément central dans le développement de la stéatose hépatique.

Les PVVIH présentent un risque important de stéatose (30-40 %). La présence d'une lipodystrophie, d'une inflation du tissu adipeux intraviscéral ou d'éléments du syndrome métabolique est un facteur de risque de stéatose. La stéatose hépatique isolée est à faible risque évolutif. La présence de signes d'inflammation et de lésions hépatocytaires (ballonnisation, nécrose) associées à une stéatose macrovacuolaire ou mixte signe la stéatohépatite non alcoolique (NASH) avec un risque significatif d'évolution de la fibrose vers la cirrhose et ses complications. L'atteinte microvacuolaire pourrait signifier une atteinte mitochondriale évocatrice d'une toxicité médicamenteuse directe.

Le taux de stéatose peut aller jusqu'à 70 % chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 3. Cette part excessive de stéatose liée au VHC de génotype 3 est viro-induite, régresse sous traitement anti-VHC, avec une probabilité de réponse qui n'est pas affectée par l'existence de cette stéatose. Le taux de stéatose en cas de co-infection VHC d'un génotype non 3 est similaire à celui observé en l'absence de co-infection VHC, avec les mêmes facteurs de risque.

La recherche d'une stéatose est recommandée chez les patients présentant des troubles métaboliques ou une élévation inexplicée des transaminases.

La recherche d'une stéatose par échographie, peu sensible, permet de dépister des stéatoses touchant plus de 30 % du parenchyme hépatique. L'IRM est un examen plus sensible. Les tests non invasifs pour le diagnostic spécifique de NASH n'ont pas été validés chez les PVVIH. La ponction biopsie hépatique permet de porter le diagnostic de NASH et d'en évaluer la sévérité.

Le respect des règles hygiéno-diététiques, bénéfiques dans la population générale, est recommandé et le patient doit être aidé dans leur mise en œuvre : exercice physique régulier, arrêt de l'alcool, régime équilibré et hypocalorique en cas de surpoids. Elles permettent de diminuer la résistance à l'insuline.

Les INTI actuellement recommandés sont moins fréquemment en cause (Cf. tableau 1). Cependant les IP/r et les INNTI peuvent également être impliqués. Les comorbidités doivent être systématiquement recherchées et traitées (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie). Néanmoins, aucun traitement (metformine, thiazolidinediones, acide ursodésoxycholique, vitamine E, L-carnitine...) n'a montré de bénéfice clinique ou histologique dans la stéatose et ne peut donc être recommandé.

Maladie vasculaire du foie et VIH

L'hyperplasie nodulaire régénérative est une entité anatomopathologique rare dont les mécanismes physiopathologiques restent mal définis. Elle est considérée comme une maladie vasculaire du foie à l'origine de troubles de perfusion hépatique. Certains territoires mal perfusés s'atrophient au profit de territoires normalement perfusés, sièges d'une régénération nodulaire hépatique. Ces anomalies de perfusion sont dues chez le PVVIH à des troubles acquis de la coagulation entraînant une thrombose des veinules portales et correspondant à une entité appelée HIVOP (veinopathie oblitérante portale liée au VIH). Les facteurs favorisants sont la durée du traitement par ARV, la prise antérieure de didanosine et des affections inflammatoires diverses. L'hypothèse physiopathologique fait intervenir un déficit immunologique acquis en protéine S. Cette hépatopathie conduit à une hypertension portale et peut se compliquer de thrombose porte et évoluer vers la fibrose et la cirrhose.

Le diagnostic est évoqué sur l'association thrombopénie et cholestase anictérique, sur la présence d'une hypertension portale sans insuffisance hépatocellulaire et sur un taux de protéine S abaissé comparativement au taux de protéine C. Le diagnostic est affirmé sur la biopsie du foie, mais il peut être difficile en cas de co-infection associée. Le traitement repose sur l'utilisation des anticoagulants et les traitements de l'hypertension portale (bêtabloquants non cardiosélectifs, ligature des varices œsophagiennes voire pose de TIPS). Dans les formes évoluées avec hypertension portale réfractaire, une transplantation hépatique pourra être proposée.

En conclusion et en pratique

En cas de survenue d'anomalies tardives et/ou chroniques du bilan hépatique, il est recommandé :

- dans tous les cas, considérer l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire incluant un hépatologue ;
- de rechercher à nouveau une hépatite virale B et C acquise depuis le dernier contrôle ou d'une recontamination par le VHC chez une personne guérie à risque de ré-infection ;
- d'écarter une cause toxique (alcool, drogues, médicaments, plantes) ;
- d'éliminer une hépatite auto-immune ou de surcharge (fer, cuivre) ;
- de vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse ;
- de vérifier l'hépatotoxicité potentiellement majorée des ARV ;
- de rechercher des arguments indirects en faveur d'une NASH ou d'une veinopathie portale oblitérante et d'en évaluer la gravité éventuelle ;
- de demander une ponction biopsie hépatique après concertation avec un hépatologue.

8. Le risque pulmonaire

8.1. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes, causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). La BPCO est la conséquence d'une exposition à la fumée de tabac, et de manière plus générale à l'exposition à des gaz ou particules nocifs. Pour les sujets atteints, la BPCO est une source majeure de handicap physique et social dû à la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires.

Il est important de faire un diagnostic précoce de BPCO car des interventions (aide au sevrage tabagique, mise en place d'un traitement symptomatique et d'une réhabilitation respiratoire, vaccinations antigrippale et antipneumococcique), associées à une prise en charge et un suivi au long cours dans le cadre d'un projet de soins et d'éducation thérapeutique négocié avec le patient, sont efficaces pour limiter la dégradation de la fonction respiratoire, réduire les complications et améliorer la qualité de vie du sujet.

Le risque relatif de BPCO chez les PVVIH semble supérieur à celui de la population générale [1]. Ce risque augmenté chez les PVVIH pourrait être lié à un excès de facteurs de risque tels que le tabagisme ou la consommation de cannabis, aux infections bronchopulmonaires bactériennes et aux antécédents de pneumocystose [2, 3]. L'absence de bénéfice sur les fonctions respiratoires d'un traitement antirétroviral précoce dans une étude ancillaire randomisée de START souligne l'importance de la modification des comportements à risque de BPCO chez les PVVIH dans la prévention et la prise en charge de cette pathologie dans cette population [4].

Dans l'étude ANRS EP-48 HIV-CHEST qui a inclus des sujets de plus de 40 ans ayant un tabagisme supérieur à 20 paquets-années, 338 sujets ont eu une spirométrie : 26 % avaient une BPCO selon les critères GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive lung disease) (<http://goldcopd.org/>), dont plus de la moitié ignorait leur statut avant l'exploration respiratoire [5]. Cette absence de diagnostic est probablement liée, au moins en partie, à la banalisation des symptômes respiratoires par les fumeurs et par les professionnels de santé, en particulier de la bronchite chronique qui peut toutefois être absente ou ne pas précéder la survenue d'une BPCO.

La réalisation d'un bilan des fonctions respiratoires fait partie des recommandations de bonne pratique de prise en charge des sujets de plus de 40 ans présentant un tabagisme chronique et en présence de symptômes (dyspnée, toux ou expectoration chronique) dans la population générale, selon les recommandations internationales GOLD. L'exploration par spirométrie (après réalisation d'un aérosol de bronchodilatateur) est l'examen des fonctions respiratoires qui permet le diagnostic de BPCO, complété par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) complète en cas d'anomalie. D'après ces mêmes recommandations, la réalisation d'une spirométrie pour un diagnostic précoce de la BPCO pourrait s'envisager chez des sujets asymptomatiques de plus de 40 ans, exposés à un tabagisme important > 20 paquets-années ou à d'autres facteurs de risque de BPCO. Des études en population générale de sujets > 40 ans exposés à des facteurs de risque ont en effet montré des

prévalences élevées de BPCO diagnostiquées par spirométrie [6, 7]. Cependant, il n'existe pas encore de preuve dans la littérature qu'un dépistage précoce de la BPCO modifierait la prise en charge et le pronostic de cette complication.

En l'absence de recommandations spécifiques pour le dépistage et le diagnostic de la BPCO chez les PVVIH, le groupe d'experts propose d'adapter celles appliquées à la population générale :

- informer régulièrement toute PVVIH tabagique et/ou consommatrice de cannabis des complications potentielles de leur consommation, dont le risque de BPCO ;
- « traquer » par un interrogatoire attentif chez une PVVIH de plus de 40 ans exposée au tabac tout symptôme évocateur d'une BPCO débutante (toux, expectoration matinale, dyspnée) pour réaliser une spirométrie, complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- d'envisager une spirométrie à la recherche d'une BPCO chez toute PVVIH de plus de 40 ans exposée à un tabagisme chronique de plus de 20 paquets-années, complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- réaliser une spirométrie annuelle en cas de diagnostic de BPCO et entreprendre une prise en charge par des spécialistes des pathologies respiratoires et du sevrage tabagique pour optimiser les stratégies thérapeutiques et le suivi des capacités respiratoires.

Le sevrage tabagique est la mesure la plus importante pour prévenir et prendre en charge une BPCO chez une PVVIH.

Il existe des interactions entre la corticothérapie inhalée et les inhibiteurs de protéase anti-VIH et -VHC métabolisés par le CYP3A, sauf la béclo méthasone qu'il conviendra de privilégier dans la prise en charge des BPCO lorsque les corticoïdes inhalés sont indiqués.

8.2. Les cancers pulmonaires

Cf. [chapitre « Cancers »](#).

8.3. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

La prévalence de l'HTAP au cours de l'infection par le VIH est de 0,50 % et sa prévalence actuelle n'a pas été modifiée depuis l'avènement du traitement antirétroviral [8]. Elle est 2 à 3 fois plus fréquente que dans la population générale. Comme dans celle-ci, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Dans la base hospitalière française FHDH, le risque d'HTAP primitive est associé à l'immunodépression (Sida et/ou nombre de lymphocytes CD4 diminué), mais il reste également augmenté chez les patients ayant un taux de CD4 > 500/mm³ (38 pour 100 000 patients/année) par rapport à la population générale. Aucun effet préventif du traitement antirétroviral n'a été mis en évidence.

La physiopathologie de l'HTAP associée au VIH reste complexe (rôle du VIH, des cytokines, de l'endothéline, du système HLA et HHV-8) [9]. Le rôle direct du VIH dans l'HTAP n'a jamais été démontré. Aucune différence clinique, histologique et hémodynamique n'a été retrouvée entre les patients infectés ou non par le VIH présentant une HTAP primaire.

Le premier symptôme de l'HTAP étant la dyspnée, toute dyspnée sans étiologie évidente doit inciter à réaliser un bilan minimal comprenant une radiographie pulmonaire, des gaz du sang et une échocardiographie.

L'augmentation des pressions pulmonaires (mesure Doppler de la vitesse maximale du flux tricuspide) doit amener à réaliser un cathétérisme cardiaque droit confirmant l'HTAP et l'origine précapillaire en l'absence de dysfonction du ventricule gauche. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être réalisée dans un centre spécialisé. Le ritonavir et le cobicistat augmentent la concentration plasmatique des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) utilisés dans ce cadre (Cf. [annexe « Pharmacologie »](#)).

9. Le risque osseux et la vitamine D

9.1. L'Ostéoporose

L'ostéoporose 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 ou ostéodensitométrie. L'ostéopénie chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans se définit par un T score compris entre -1 et -2,5 déviation standard (DS) par rapport au pic de masse osseuse, et l'ostéoporose par un T score inférieur à -2,5 DS. Chez les personnes de moins de 50 ans, on considère plutôt le Z score avec les mêmes chiffres pour la définition de l'ostéoporose.

La prévalence de l'ostéoporose chez les PVVIH varie de 3 à 22 % [1, 2] et se situe à un niveau plus élevé que dans la population générale, dans des études concernant majoritairement des hommes jeunes (âgés en moyenne de 40 ans). Chez la femme ménopausée, la prévalence de l'ostéoporose paraît majorée, de l'ordre de 42 % *versus* 23 % chez les femmes non infectées [3]. Dans l'étude FOSIVIR ANRS 120 portant sur 892 patients, la prévalence de l'ostéoporose était de 14,9 % chez les hommes mais de seulement 1,0 % chez les femmes [4].

Les facteurs de risque d'ostéoporose sont renseignés dans la table 13 :

Table 13. Les facteurs de risque de l'ostéoporose (AFSSAPS 2005)

<ul style="list-style-type: none">- Age- BMI actuel ou passé < 18 kg/m²- Corticothérapie actuelle ou ancienne- Tabagisme, alcoolisme- Antécédents de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents du 1^{er} degré- Antécédents personnels de fracture- Pathologie neuromusculaire- Ménopause, carence en testostérone- Faible activité physique- Faible consommation alimentaire de calcium- Carence en vitamine D <p>Facteurs spécifiques chez les PVVIH</p> <ul style="list-style-type: none">- Nadir CD4 < 200/mm³ ou stade Sida- Co-infection par le VHC- Traitement par inhibiteurs de protéase ou ténofovir
--

Lors de l'instauration d'un traitement antirétroviral, la densité minérale osseuse (DMO) baisse de façon notable dans les premiers mois du traitement, puis lors des deux premières années. La baisse est significativement plus importante tant au niveau du rachis lombaire qu'à la hanche quand le traitement comporte du ténofovir disoproxil succinate et au niveau du rachis lombaire quand le traitement comporte un IP (AII) [6, 7]. Ces éléments sont à prendre en compte chez les sujets à risque.

L'évolution de la DMO de patients ostéopéniques a été suivie dans une étude prospective sur une période moyenne de 2,6 ans : la variation de DMO moyenne était globalement faible, de -1,3 % au rachis lombaire et -0,9 % au col fémoral. Cependant, à chaque site, un quart des patients avait une baisse significative de la DMO (> 1 DS), cette baisse étant associée aux facteurs de risque traditionnels d'ostéoporose et à l'exposition au ténofovir disoproxil succinate [8, 9].

Les données d'un registre américain comparant 8525 PVVIH et 2 202 792 personnes non infectées ont montré une augmentation de la prévalence des fractures sur tous les sites chez les PVVIH (2,87 vs 1,77 patients pour 100 personnes) [10].

Dans l'étude déjà ancienne publiée en 2009 de la cohorte ANRS C08 APROCO-COPILOTE, l'incidence des fractures osseuses était de 3,3/1 000 patients-années (IC95 %=1,3-6,5). La

consommation excessive d'alcool et la co-infection par le VHC étaient associées à un risque augmenté de fracture [11].

Le niveau de prévalence de l'ostéoporose ne justifie pas un dépistage systématique généralisé. Cependant, un dépistage ciblé par ostéodensitométrie doit être proposé aux patients selon les facteurs de risque classiques et les conditions de remboursement actuelles, après l'avis rendu par la HAS et qui sont précisées dans la table 14. Il n'y a pas d'examen biologique utile pour dépister une ostéopénie ou une ostéoporose chez les PVVIH. Il est utile de mesurer la taille : une perte de taille peut traduire des tassements vertébraux asymptomatiques.

Table 14 : Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen

Dans la population générale (quels que soient l'âge et le sexe)

En cas de signes d'ostéoporose

- Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident.
- 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).

En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose

- Corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone.
- 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 Gn-Rh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite.

Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1^{er} degré ;
- indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$;
- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause.

Dans la population VIH, outre les facteurs ci-dessus

- Homme > 60 ans
- Homme < 60 ans et IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$
- Homme < 60 ans, IMC entre 20 et 23 kg/m^2 , et nadir de CD4 $< 200/\text{mm}^3$

Prise en charge de l'ostéoporose

Si le T-score est $< -2,5$ DS, 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) et de réaliser :

- hémogramme
- électrophorèse des protéides ;
- calcémie, phosphorémie ;
- phosphatases alcalines ;
- créatininémie ;
- 25-OH vitamine D ;
- TSH, PTH ;
- la calciurie des 24 heures n'est réalisée qu'en présence d'un antécédent de lithiase urinaire ;
- le dosage des marqueurs du remodelage osseux n'est pas recommandé dans le suivi de ces patients.

L'indication et le choix du traitement est 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. Il faut également tenir compte des facteurs accroissant le risque de chute : alcoolisme, et chez les personnes âgées, baisse de l'acuité visuelle, troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques). Une carence en vitamine D doit être compensée et des conseils alimentaires doivent être privilégiés en cas de carence d'apport calcique. Le choix du traitement portera le plus souvent sur la classe des bisphosphonates, du fait d'une augmentation des marqueurs de résorption chez ces patients et de l'efficacité antifracturaire de ces traitements. On utilisera l'alendronate ou le risédronate, 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, ainsi que chez les PVVIH ostéoporotiques [12]. L'utilisation du zolédronate en perfusion annuelle n'a pas été évaluée dans cette population spécifique.

S'il existe une ostéopénie isolée (T-score compris entre -2,5 et -1), il faut pratiquer :

- calcémie, phosphorémie ;
- dosage de 25-OH vitamine D, à contrôler annuellement et à traiter en cas de déficit. Des mesures préventives seront proposées en présence de facteurs de risque.

La DMO doit être contrôlée après 2 à 3 ans chez les patients ostéopéniques traités.

La prévention de l'ostéoporose repose sur les mesures hygiéno-diététiques usuelles, la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, et si nécessaire sur la supplémentation en vitamine D et l'ajustement des apports calciques alimentaires (1 000 mg/j).

9.2. Dosage de la vitamine D

Le statut d'un patient vis-à-vis de la vitamine D est apprécié par le dosage sanguin de la forme hydroxylée en 25 (25 OH-D). Selon le consensus actuel, l'insuffisance en vitamine D est définie par un taux de 25 OH-D inférieur à 30 ng/mL (75 nM/L).

L'insuffisance en vitamine D est très fréquente dans la population générale et, au-delà de son rôle favorisant la déminéralisation osseuse, certaines études épidémiologiques ont montré une association avec la morbidité cardiovasculaire, l'insulinorésistance, la survenue de certains cancers et de certaines infections (en particulier la tuberculose), l'inflammation et le phénotype de vulnérabilité (« frailty »). Toutefois, si la vitamine D intervient dans la régulation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire (notamment l'activation lymphocytaire), on ne peut affirmer qu'il existe d'un lien causal. Par ailleurs, en dehors de la déminéralisation osseuse, on ne dispose pas d'études d'intervention (du type vitamine D contre placebo) dans la population générale ou la population des PVVIH, montrant que la correction du déficit réduit la survenue de ces pathologies. Bien que les objectifs thérapeutiques assignés à une telle supplémentation sont mal connus, il nous paraît licite de suivre la recommandation du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) en envisageant une approche préventive de supplémentation sans dosage chez les PVVIH de 65 ans et plus, dont la probabilité d'un déficit en vitamine D est extrêmement élevée, alors que le risque de surdosage est quasi nul

Les PVVIH présentent elles aussi très fréquemment des taux de 25-OH inférieurs à 30 ng/mL [13, 14] : dans trois études récentes menées en Amérique du Nord et en Europe, 54 à 95 % des personnes étudiées étaient concernées, les facteurs associés à l'insuffisance en vitamine D étant la peau noire, le manque d'exposition solaire et la saison. Le risque lié à l'exposition aux INNTI est débattu et n'est pas suffisamment étayé pour justifier à ce jour des modifications du traitement ARV basées sur le niveau de vitamine D.

Un dépistage d'un déficit en vitamine D n'est donc recommandé que chez les sujets ayant des facteurs de risque d'ostéoporose et pour lesquels une supplémentation a démontré son efficacité dans la diminution du risque fracturaire. Dans ces conditions, les objectifs du traitement seront de retrouver un taux plasmatique d'au moins 20 à 25 ng/mL, en particulier avant tout traitement par biphosphonates.

Les modalités d'administration de la vitamine D sont discutées dans la littérature. Pour des raisons d'efficacité, de commodité et d'observance, il est préférable d'utiliser des posologies unitaires fortement dosées en vitamine D3 (cholécalférol), tel Uvédose® ou ses génériques (100 000 UI) [15]. En l'absence d'études permettant d'établir des courbes dose-réponse, en particulier chez les personnes recevant des antirétroviraux (une interférence métabolique *via* le cytochrome P450 est probable), cette administration doit probablement être répétée mensuellement pendant 6 mois puis prolongée ou non en fonction des taux de 25 OH-D obtenus à 6 mois de traitement. Une méta-analyse a montré qu'une supplémentation en calcium était indispensable en association à la vitamine D pour la

prévention des fractures dans la population générale [16].

9.3. L'ostéonécrose

L'incidence de l'ostéonécrose aseptique (ONA) était augmentée chez les PVVIH, dans des études publiées avant 2010, non actualisées avec les nouvelles stratégies antirétrovirales. Jusqu'en 2007, l'incidence annuelle dans la population générale était estimée à 0,003-0,006 cas pour 100 personnes-années tandis qu'elle variait de 0,03 à 0,37 cas pour 100 personnes-années chez les PVVIH [17].

Dans la base FHDH de données française comportant 56 393 sujets, le taux d'incidence de l'ONA était de 4,5/10 000 patients-années [18]. La prise de corticoïdes, l'alcoolisme et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants. Trois facteurs liés au VIH étaient significativement associés à l'ONA : les antécédents de Sida, le nadir bas de lymphocytes CD4 et la durée d'exposition aux ARV. Ces facteurs persistants chez les PVVIH pourraient toujours être associés à un surrisque d'ONA dans le contexte thérapeutique actuel mais cela nécessite d'être vérifié. Une plus grande vigilance doit être exercée chez les patients ayant des hypertriglycéridémies importantes et/ou ayant reçu des corticoïdes.

Il n'y a pas de spécificité de la prise en charge dans le contexte du VIH par rapport aux ONA en général. En cas de suspicion clinique, l'IRM confirme le diagnostic. La scintigraphie dépiste des formes multifocales.

10. Le déclin cognitif

10.1. Données épidémiologiques

La survenue de troubles neurocognitifs (TNC) au cours de l'infection à VIH est connue depuis le début de l'épidémie car le VIH est un virus neurotrope – qui atteint le système nerveux central (SNC) dès les premiers jours de l'infection – et le cerveau est un compartiment d'accès variable aux ARV. A l'heure actuelle, la responsabilité unique et directe du virus est discutée dans le contexte du vieillissement de la population des PVVIH et des conséquences cérébrales des comorbidités liées ou non à l'âge.

La classification dénommée HAND (pour *HIV-associated neurocognitive disorders*), élaborée en 2007 selon les critères de Frascati, distingue trois niveaux de gravité croissante en fonction des résultats obtenus lors d'une évaluation neuropsychologique détaillée et de l'aptitude dans les activités de la vie quotidienne [1] :

1) **Déficit cognitif asymptomatique, *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (ANI)** défini par une diminution de plus d'un écart type dans au moins deux domaines cognitifs, mais sans retentissement sur la vie quotidienne.

2) **Trouble cognitif modéré, *Mild Neurocognitive Disorder* (MND)** répondant aux mêmes critères que l'ANI, mais associés à un retentissement sur la vie quotidienne, sans pour autant remplir les critères de démence.

3) **Démence associée au VIH, *HIV Associated Dementia* (HAD)** définie par une diminution d'au moins 2 écarts types dans au moins deux domaines cognitifs, avec retentissement marqué sur la vie quotidienne.

Il faut rappeler que ces stades ont été initialement définis dans une perspective de recherche et que le stade asymptomatique n'a pas de visibilité en population générale. Alors même que l'incidence des formes les plus sévères a drastiquement diminué chez les patients traités contrôlés virologiquement [2], la plupart des auteurs s'accordent pour considérer que 30 à 50 % des PVVIH peuvent présenter des TNC au cours de leur évolution [3-4], avec cependant une nette prépondérance, jusqu'à 60 %, de formes asymptomatiques [5-7].

Aujourd'hui, si l'infection virale chronique par le VIH est identifiée comme un facteur de déclin cognitif, surtout lorsque sa réplication n'est pas contrôlée, le fonctionnement cognitif des PVVIH peut également être affecté par l'effet des comorbidités. Leur impact est pris en compte dans la classification HAND, qui définit également trois niveaux d'imputabilité pour le VIH [1].

Seront pris en compte la consommation de produits psychoactifs, les troubles psychiatriques, les antécédents de pathologie cérébrale (traumatisme crânio-encéphalique, infections opportunistes, ...), la co-infection par le VHC, l'existence d'un diabète, d'un syndrome métabolique ou d'un syndrome

d'apnées du sommeil et surtout la pathologie cérébrovasculaire dont la prévalence augmente fortement avec l'âge [7, 8]. Ainsi, l'incidence des accidents cérébraux ischémiques constitués a augmenté de 40 % entre 1997 et 2006 chez des PVVIH de moins de 50 ans alors que leurs facteurs de risque conventionnels étaient extrêmement surveillés pendant cette période du fait de leur suivi [9]. Enfin, la possibilité d'une neurotoxicité propre de certains ARV est régulièrement évoquée [10, 11] après qu'une étude ait montré une discrète amélioration des fonctions cognitives chez des patients à virémie contrôlée après modification du traitement antirétroviral [12].

Malgré tout, la question du dépistage, de la signification et du pronostic des troubles cognitifs mineurs (symptomatiques ou non) est d'importance [13]. Ces derniers peuvent en effet avoir un impact sur l'observance du traitement antirétroviral [14].

10.2. Comment dépister les troubles neurocognitifs ?

Bien que la littérature peine à démontrer le bénéfice d'un dépistage clinique des TNC liés à l'âge en population générale, la proposition d'un tel dépistage chez les PVVIH permet d'aborder de façon plus rationnelle cette thématique potentiellement anxiogène dans le colloque singulier de la consultation. Un « dépistage rapide » des TNC peut être réalisé en deux étapes, la première étant souvent une occasion de dédramatiser, la deuxième de rassurer avec des résultats le plus souvent normaux. L'interprétation des tests de dépistage doit cependant tenir compte de deux risques. Surestimer la plainte cognitive dans un contexte anxio-dépressif (qui nécessite par lui-même une prise en charge spécifique) pourrait conduire à des modifications thérapeutiques inutiles. À l'inverse, banaliser une atteinte mineure risquerait de retarder le diagnostic d'une complication liée au VIH, d'une comorbidité à impact cérébral ou encore d'une pathologie neurodégénérative.

Évaluer le niveau de la plainte cognitive à l'aide d'auto-questionnaires simples (table 15) peut être réalisé chaque année en consultation.

Table 15. Questionnaires de plainte cognitive

Questionnaire n°1	
(1) «Vous arrive-t-il de ressentir des troubles de la mémoire par exemple, oubliez-vous des rendez-vous ou la survenue d'évènements récents ?»	4 niveaux de réponse : jamais, parfois, souvent et très souvent. Une réponse «très souvent» à au moins l'un de ces items témoignerait d'une plainte cognitive
(2) «Vous arrive-t-il d'avoir l'impression d'être plus lent pour raisonner, planifier des activités ou résoudre des problèmes ?»	
(3) «Avez-vous des difficultés pour vous concentrer ou focaliser votre attention ? Par exemple, suivre une conversation, lire un livre ou regarder la télévision».	
Questionnaire n°2	
(1) Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien ?	Une réponse « Oui » à au moins 4 questions ou à la question (5) témoignerait d'une plainte cognitive.
(2) Avez-vous l'impression d'enregistrer moins bien ?	
(3) Oubliez-vous des rendez-vous importants ?	
(4) Perdez-vous vos affaires plus souvent ou plus longtemps ?	
(5) Rencontrez-vous des difficultés d'orientation (ne pas reconnaître un endroit où vous êtes déjà allé) ?	
(6) Vous arrive-t-il d'oublier complètement des événements (photo, récit) ?	
(7) Vous arrive-t-il d'avoir des manques du mot ?	
(8) Connaissez-vous une baisse d'activité de peur de vous tromper ?	
(9) Connaissez-vous une modification du caractère (repli, moins d'intérêt) ?	

Il faut souligner que de tels outils n'ont pas une grande valeur prédictive en population générale et sont encore peu utilisés chez les PVVIH. L'anosognosie, qui accompagne souvent les troubles sous-corticaux, peut être présente dans les TNC liés au VIH, d'où l'intérêt de recourir à des hétéro-questionnaires pour recueillir l'avis des proches en cas de discordance entre les réponses et l'impression clinique de l'examineur.

En cas de réponse « pathologique » à ces questionnaires, il est utile de poursuivre l'évaluation à l'aide d'une batterie neuropsychologique brève ou d'une échelle composite. Cette évaluation nécessite un peu plus de temps (15 mn en moyenne) et peut être incluse dans une séance d'HDJ. Le « HIV Dementia Scale » et l'« International HIV Dementia Scale » sont deux batteries cognitives brèves validées internationalement et qui ont l'intérêt de s'affranchir des barrières culturelles, mais elles manquent de sensibilité [15]. La MoCA (Montreal Cognitive Assessment, www.mocatest.org) est une échelle composite prenant en compte les fonctions exécutives et semble être une bonne option en matière de dépistage des TNC [16]. De plus, elle a été récemment validée dans le contexte de l'infection par le VIH avec une sensibilité de 63 %, une spécificité de 71 %, une valeur prédictive positive de 79 % et une valeur prédictive négative de 53 % [17].

Parallèlement à l'utilisation de ces échelles de dépistage des TNC, il est indispensable d'évaluer la présence de symptômes dépressifs à l'aide d'échelles appropriées validées en langue française comme le questionnaire PHQ9 (www.depression-primarycare.org) ou l'auto-questionnaire CES-D puisqu'une dépression avérée peut altérer la performance cognitive. De plus, il serait utile de disposer

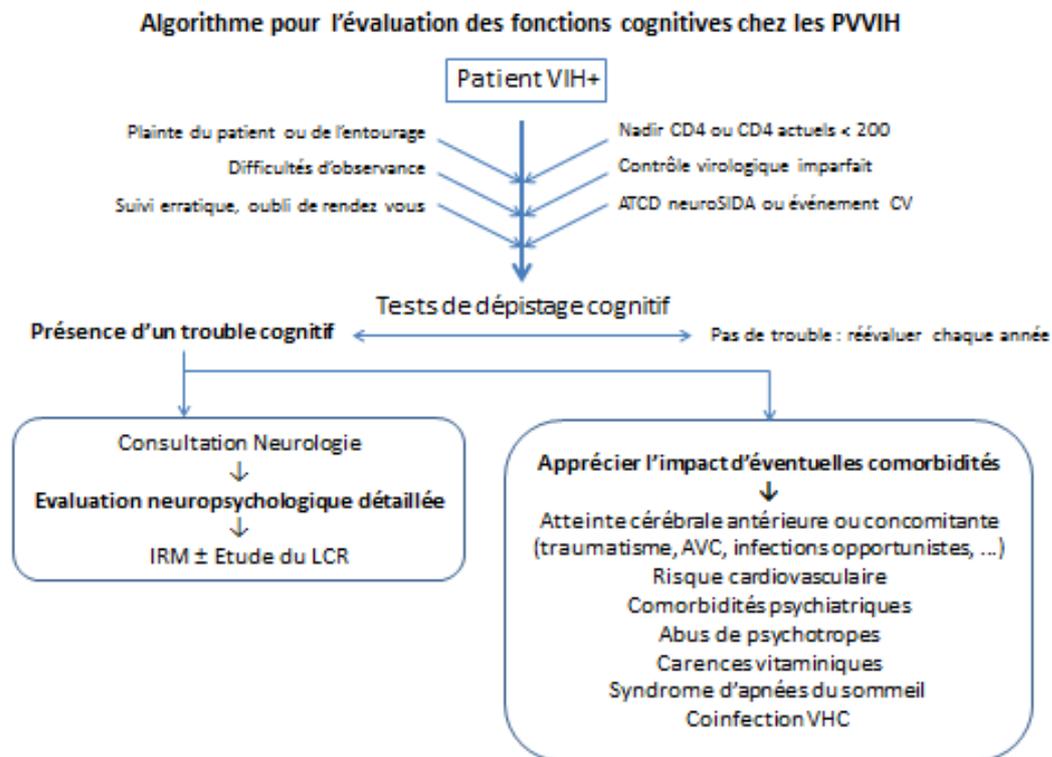
d'échelles d'activités de la vie quotidienne adaptées au contexte des PVVIH car celles utilisées actuellement ont été développées en population générale pour des sujets plus âgés.

10.3. Qui dépister ?

Le dépistage généralisé des TNC n'est pas recommandé chez tous les PVVIH. Il est préférable de focaliser le dépistage chez les personnes qui présentent des facteurs de risque cognitifs avérés :

- soit liés à l'infection virale :
 - nadir CD4 < 200/mm³,
 - antécédents d'infections opportunistes du SNC,
 - mauvaise observance des ARV,
 - charge virale plasmatique détectable sous le traitement en cours ;
- soit liés à l'hôte :
 - âge > 50 ans,
 - co-infection par le VHC,
 - facteurs de risque vasculaire ou pathologie cérébrovasculaire avérée,
 - consommation de substances psychoactives,
 - troubles psychiatriques,
 - syndrome d'apnées du sommeil ;
- ou aux personnes qui ont une plainte cognitive spontanée ou dépistée par un questionnaire de plainte cognitive.

Figure 2. Algorithme d'évaluation des fonctions cognitives chez les PVVIH



Diagnostic

En cas d'anomalies à ce dépistage, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée de neurologie ou de neuropsychologie. Il est important que les centres de référence de prise en charge du VIH aient un accès facilité à une telle consultation. Le diagnostic de confirmation d'un TNC repose sur une évaluation neuropsychologique détaillée explorant au moins cinq domaines cognitifs parmi les suivants : processus attentionnels et mémoire de travail, fonctions exécutives,

mémoire épisodique (apprentissage, rappel), vitesse de traitement de l'information, performances visuospatiales, langage et praxies [15].

Devant un TNC avéré chez une PVVIH, l'enquête étiologique doit être systématique avant de conclure au seul rôle spécifique du VIH. Elle vise donc à rechercher une autre cause acquise de TNC : maladies cérébrovasculaires, maladies inflammatoires ou tumorales du SNC, infection par le VHC ou le tréponème pâle (syphilis), hypothyroïdie, carence vitaminique (B1, B12), syndrome d'apnées du sommeil.

L'IRM morphologique cérébrale a pour objectif principal d'éliminer une infection opportuniste, une pathologie vasculaire ou tumorale du SNC. Elle peut être normale ou détecter des anomalies diffuses de la substance blanche (hypersignaux sur les séquences pondérées en T2 ou FLAIR mais aucune anomalie sur les séquences pondérées en T1). La spectroscopie peut apporter des éléments d'orientation diagnostique en témoignant de la souffrance neuronale (diminution du N-acétylaspartate), de l'activation gliale (élévation du rapport myo-inositol/créatine) et des lésions inflammatoires et/ou de la myéline (augmentation de la choline).

L'étude du liquide cérébro-spinal (LCS) par ponction lombaire ne montre pas d'anomalies dans les TNC peu sévères et n'a d'intérêt que pour éliminer d'autres infections du SNC, car aucun examen biologique du LCS ne permet, actuellement, de confirmer la responsabilité du VIH devant un trouble neurocognitif.

Les indications de la ponction lombaire doivent être réservées aux personnes affectées de TNC évolutifs sans orientation étiologique, ce d'autant qu'ils sont bien contrôlés sur le plan virologique au niveau plasmatique. Certaines études ont en effet mis en évidence l'existence d'une dissociation de la réplication du virus entre le plasma et le compartiment cérébral [18]. Au-delà de la présence possible d'une pléïocytose lymphocytaire normoglycorachique, c'est surtout l'existence d'une réplication virale dans le LCR, voire d'une dissociation génotypique et génotropique des souches entre les 2 compartiments qui constitue un argument diagnostique orientant vers un TNC lié au VIH, qui pourrait conduire à une modification thérapeutique.

10.4. Prise en charge

Les troubles neurocognitifs peuvent avoir pour conséquence une moins bonne observance thérapeutique, génératrice d'un échappement immunovirologique avec risque de sélection de souches virales résistantes, dont les effets risquent d'être délétères sur l'évolution générale de la maladie VIH/Sida (figure 3).

Deux objectifs principaux doivent être poursuivis chez les PVVIH affectés de TNC :

- le premier objectif doit toujours être de rendre indétectable la charge virale VIH dans le plasma grâce à un traitement ARV ;
- le deuxième objectif est de corriger les facteurs de risque de troubles cognitifs : traitement étiologique d'une infection ou correction d'une carence vitaminique, contrôle des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires, limitation de la prise de toxiques et de consommation de psychotropes, prise en charge d'un syndrome dépressif associé, prise en charge d'un syndrome d'apnées du sommeil.

En cas de stagnation ou d'aggravation clinique des TNC faisant suite à ces mesures, et *a fortiori* en cas de réplication virale dans le LCR, il pourra être proposé une optimisation du traitement ARV en favorisant le recours à des ARV actifs dans le compartiment cérébral.

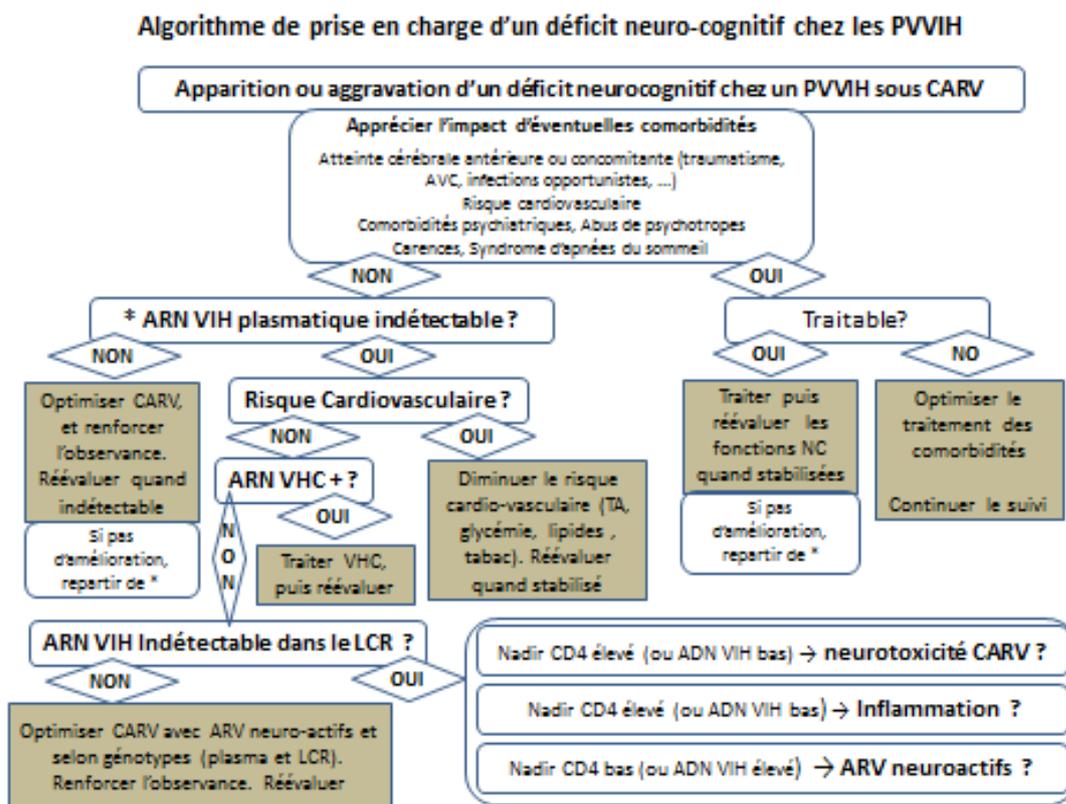
Le score CPE (CNS Penetration Efficiency), proposé en 2008 par le groupe CHARTER [19], classe les ARV en quatre niveaux en fonction de leur capacité présumée à traverser la barrière hémato-encéphalique et à être actifs dans le SNC. Il repose sur des données d'efficacité clinique et/ou virologique au niveau du SNC, de dosages pharmacologiques dans le LCR et de propriétés pharmacochimiques. Le score CPE correspond à la somme du score des différentes molécules de la combinaison antirétrovirale. La valeur seuil établie pour considérer qu'une association serait neuro-active est ≥ 8 points. Cependant, la validation interne du score manque de puissance puisque le score n'explique que 12 % de la détectabilité des charges virales dans le LCR [19]. La concordance externe est également assez faible dans les différentes études [20]. Enfin certains travaux ont montré une corrélation inverse entre le CPE et les performances cognitives [21, 22]. Pour pallier aux limites du score CPE, il a été proposé récemment une version révisée prenant en compte la susceptibilité génotypique des molécules, qui semble mieux corrélée avec la performance cognitive [23]. Une autre approche consiste à tenter de réduire la réplication virale dans le compartiment

monocyte/macrophage en s'appuyant sur un score d'efficacité intra-macrophagique [24]. Ces travaux encore préliminaires nécessitent d'être confirmés.

D'autres pistes thérapeutiques que les ARV ont été étudiées chez les PVVIH affectés par des TNC : acide valproïque, sélégiline, dopamine, lithium, antioxydants, anticalciques, IRS, mémantine, minocycline, fumarate et les inhibiteurs de la cholinestérase [15]. Ces études reposent sur des effectifs réduits, des durées de suivi courtes et des échelles non validées dans l'infection par le VIH. Ainsi, les résultats sont décevants ou contradictoires et aucune de ces molécules ne peut être proposée aujourd'hui.

Des solutions thérapeutiques non médicamenteuses, comme le renforcement ou l'accompagnement de l'observance peuvent avoir un impact bénéfique au prix d'une mobilisation paramédicale de proximité. Des stratégies de réhabilitation cognitive, pratiquée en population générale chez les personnes souffrant de TNC, peuvent également être proposées sous différentes formes de stimulation collective ou individuelle et commencent à être évaluées chez les PVVIH [25, 26] mais nécessitent l'intervention de neuropsychologues.

Figure 3. Proposition d'algorithme de PEC cognitive de la PVVIH



10.5. Troubles moteurs

Les troubles moteurs sont fréquents chez les PVVIH. Dans une étude transversale menée dans la cohorte ANRS-CO3 Aquitaine, la prévalence des troubles moteurs évaluée par le test facile des cinq levers de chaise était de 53 % [27]. Dans cette étude, ceux-ci étaient significativement associés aux troubles cognitifs. La mise en place de programmes d'activité physique adaptés (APA) pourrait avoir un intérêt chez ces personnes mais ceci reste à évaluer.

11. Troubles psychiatriques

11.1. Données épidémiologique

Les PVVIH présentent plus fréquemment des troubles psychiques que la population générale avec en particulier une prévalence de la dépression aux environ de 15 % [1, 2]. Les sujets présentant des troubles psychiatriques chroniques présenteraient une prévalence de l'infection par le VIH supérieure à la population générale. Ainsi, en dehors des conduites addictives, les troubles les plus fréquents sont les troubles dépressifs, les troubles anxieux généralisés, les troubles paniques et les états de stress post-traumatiques. Les étiologies de ces troubles sont complexes et intriquées, d'une part réactionnelles à l'impact du diagnostic, à ses conséquences sociales, au poids du traitement et à sa toxicité éventuelle, et d'autre part liées à de possibles atteintes organiques cérébrales. Les troubles dépressifs et anxieux sont associés à une moins bonne observance [3]. Ils altèrent la qualité de vie et méritent un dépistage précoce et une prise en charge adaptée.

11.2. Comment dépister ?

Le dépistage des troubles dépressifs peut reposer sur des outils simples, qui en quelques modules brefs, peuvent aider au diagnostic en particulier de trouble dépressif majeur, anxieux et permettre d'évaluer le risque suicidaire. Le questionnaire PHQ9 comporte ainsi une dizaine d'items à compléter par le clinicien avec le patient et l'auto-questionnaire de l'échelle CES-D (score seuil de diagnostic de dépression de 17 pour les femmes et 23 pour les hommes par exemple) peut être renseigné par la personne seule.

11.3. Prise en charge des troubles psychiatriques

Les troubles dépressifs et anxieux ne justifient pas tous d'un traitement médicamenteux. Un soutien psychologique peut être proposé. Les critères qui doivent orienter vers la mise en route d'un traitement médicamenteux sont contextuels : rupture brutale et récente dans le comportement, altération du fonctionnement quotidien, expression d'idées suicidaires mais aussi demande du patient. L'existence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'humeur plaide en faveur d'une vigilance accrue. La présence de troubles cognitifs peut découler du processus dépressif mais aussi être révélateur d'une atteinte du SNC liée au VIH. Un traitement antidépresseur d'épreuve peut aider à faire la part des choses. Certains antirétroviraux (inhibiteurs non-nucléosidique, anti-intégrases) ont été associés à la survenue d'épisodes dépressifs justifiant leur remplacement par une autre molécule.

En cas d'indication d'un traitement antidépresseur, les inhibiteurs de recapture de sérotonine (sertraline 50 mg/j ou paroxétine 20 mg/j) sont privilégiés en raison de leur bonne tolérance, de leur efficacité, ainsi que d'un métabolisme hépatique limité. Les interactions avec les ARV doivent néanmoins être vérifiées au cas par cas. Leurs effets ne sont attendus qu'après 7 à 10 jours de traitement. Une efficacité insuffisante peut conduire à augmenter les posologies (des demi-doses d'antidépresseurs ne permettent pas de traiter correctement un patient et risquent de laisser supposer de manière erronée à l'inefficacité du traitement). Si un effet sédatif est recherché ou que coexistent des troubles du sommeil, une molécule comme la mirtazapine (15 mg le soir, à augmenter si besoin) peut être envisagée (Cf. [annexe « Pharmacologie »](#)). En cas d'anxiété importante, un traitement de courte durée par anxiolytique type bromazepam ou alprazolam peut être envisagé en attente de l'efficacité de l'antidépresseur mais en restant vigilant sur les risques d'installation rapide d'une dépendance. En cas de troubles du sommeil, l'alimémazine peut être instauré, en débutant à 5 gouttes le soir et en augmentant par paliers de 5 gouttes.

11.4. Quand demander un avis spécialisé devant un trouble dépressif ou anxieux ?

Certaines situations cliniques justifient un avis spécialisé :

- échec d'un traitement bien conduit à posologie efficace pendant au moins 3 semaines avec persistance des troubles (insomnie rebelle, tristesse permanente, désinvestissement pour les activités habituelles) ;
- verbalisation d'idées suicidaires insistantes, associées à un scénario suicidaire et/ou ne cédant pas au traitement ;
- virage de l'humeur sur un mode hypomaniaque ou maniaque après introduction d'un antidépresseur ;

- altération majeure du contact ou du comportement avec retrait important, apparition d'idées de culpabilité ou autoaccusations inadaptées, voire délirantes ;
- et bien sûr, demande spontanée du patient d'être pris en charge sur un plan psychologique ou psychiatrique.

Symptômes d'allure psychotique

La présence de symptômes d'allure psychotique (interprétations délirantes, éléments de persécution, hallucinations acoustico-verbales) justifie un avis spécialisé d'autant plus rapide que l'adhésion aux éléments délirants est importante, que ces idées sont menaçantes et associées à des troubles du comportement ou une anxiété importante. Une origine organique ou toxique doit cependant être éliminée d'autant que des éléments confusionnels des hallucinations visuelles sont présents.

Sur le plan pharmacologique, les antipsychotiques « classiques » (halopéridol, chlorpromazine) sont associés à des effets neurologiques, sédatifs et endocriniens qui leur font préférer actuellement les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, amisulpride). Ces derniers présentent cependant des effets métaboliques (induction de résistance à l'insuline, dyslipidémie, prise de poids parfois importante) à prendre en compte dans le cadre d'une association avec un traitement ARV. Des interactions médicamenteuses avec les ARV existent, avec un risque d'augmentation de l'exposition aux antipsychotiques pouvant nécessiter un ajustement des posologies.

12. L'infection par le VIH chez le sujet âgé

L'infection par le VIH chez la personne de 65 ans et plus présente des caractéristiques particulières. Alors que le contrôle virologique est le plus souvent satisfaisant, le contrôle immunologique est moins bon que chez les patients plus jeunes. Le délai entre l'infection et le diagnostic est majoritairement plus élevé que chez les PVVIH plus jeunes car l'infection est suspectée plus tardivement compte tenu de la non-reconnaissance des symptômes ou de la méconnaissance du risque d'infection VIH ; les PVVIH âgés ont plus souvent des CD4 plus bas au diagnostic. Enfin, ils sont à risque plus élevé d'effets indésirables des antirétroviraux.

Ils présentent une prévalence accrue, par rapport à la population générale de même âge, d'un syndrome dit « de fragilité » (« frailty ») représentant une diminution des réserves fonctionnelles, une augmentation de la vulnérabilité aux stress et agressions et un risque fortement accru de morbidité et mortalité. Dans la cohorte MACS, cette fragilité affecte 15 % de patients infectés par le VIH de 50-59 ans et 20 % des 60-69 ans, une proportion double de celle des patients de la cohorte de personnes non infectées par le VIH [1].

Ce syndrome de fragilité est défini par la présence de 3 des 5 signes suivants :

- diminution de la force de préhension ;
- allongement du temps de marche testé sur 5 m ;
- perte involontaire de + de 5 % du poids corporel ;
- report de fatigue évalué par un questionnaire ;
- report de perte d'énergie évalué par un questionnaire.

Chez les patients âgés, le nombre de médicaments pris au quotidien augmente avec les comorbidités. L'association des ARV et de la polymédication augmente significativement les risques d'interactions médicamenteuses. Celles-ci peuvent conduire à une toxicité médicamenteuse, à une diminution de l'observance au traitement antirétroviral et aux autres médicaments, à une perte d'efficacité des autres traitements ou à un rebond virologique [2]. Chez les patients âgés, la prescription de médicaments, ARV ou non, ayant une toxicité rénale et/ou hépatique doit être soigneusement surveillée.

Points forts

- L'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaire et de cancers ainsi que le vieillissement de la population des PVVIH expliquent en grande partie les causes de morbidité et de mortalité.
- Les mesures hygiéno-diététiques et la lutte contre les addictions, particulièrement le tabagisme, doivent constituer des priorités dans la prise en charge des PVVIH.
- Le suivi au long cours de l'infection par le VIH implique une coordination entre le spécialiste de l'infection par le VIH, le médecin traitant, et les différents intervenants médicaux et paramédicaux.

Le groupe d'experts recommande

De réaliser, en coordination avec le médecin traitant, une synthèse annuelle permettant de dépister et de prendre en charge les comorbidités et les complications. Cette synthèse inclut :

– Un bilan clinique :

De façon systématique :

- Analyse critique pour optimisation du traitement en cours : résultats (efficacité, effets indésirables) et proposition, le cas échéant, d'adaptation thérapeutique en tenant compte de la mise à disposition des génériques, des nouvelles associations et des nouvelles molécules disponibles
- Interrogatoire à la recherche des événements de santé de l'année et des risques d'exposition aux hépatites virales et IST
- Examen clinique complet, incluant la recherche de lipodystrophie et la prise de tension artérielle dans de bonnes conditions
- Discussion sur la vie sexuelle et affective, du désir d'enfant, des difficultés éventuelles de prévention de la transmission du VIH en l'absence d'indéfectibilité de la charge virale.
- Bilan social et du statut professionnel en mobilisant les travailleurs sociaux le cas échéant
- Réévaluation du statut vaccinal
- Prise en charge du tabagisme le cas échéant, des autres addictions et dépistage de la prise de toxiques (EFR et DLCO en cas de suspicion de BPCO)
- Bilan de l'hygiène de vie : diététique et activité physique
- Dépistage de la dépression, si besoin au moyen d'outils validés [questionnaire PHQ9 ou auto-questionnaire CES-D]
- Dépistage des cancers : Selon le calendrier spécifique aux PVVIH (Cf. tableau 7 et [chapitre « Cancers »](#))

De façon conditionnelle par rapport à l'âge :

- Dépistage des troubles cognitifs (à partir de 50 ans)
- Évaluation du risque cardiovasculaire selon l'algorithme SCORE* (validée entre 40 et 65 ans) tous les cinq ans
- Dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie (associée à un dosage de la vitamine D) chez la femme ménopausée, l'homme > 60 ans ou si facteurs de risque

– Un bilan biologique :

De façon systématique :

- NFS plaquettes et numération des sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 (tous les deux ans uniquement si ARN VIH < 50 copies/mL sur la période et derniers CD4 sont > 500/mm³)
- Dosage de l'ARN VIH plasmatique
- Transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines
- Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI
- Phosphorémie si prise de ténofovirDF
- Protéinurie et albuminurie/créatininurie sur échantillon

De façon conditionnelle, bilan métabolique à jeun :

- Glycémie (à partir de 45 ans), à renouveler tous les 3 ans si initialement normal
- Bilan lipidique (triglycérides, du cholestérol total, du HDL et du LDL-cholestérol)
 - dans le bilan initial,
 - 6 mois après l'initiation ou la modification d'un traitement antirétroviral (si normal, à renouveler tous les 5 ans en l'absence de changement thérapeutique et d'apparition d'autre indication du dosage),
 - en cas de survenue d'une lipohypertrophie, de prise de poids, d'évènement CV, de modification du mode de vie et d'apparition d'un facteur de risque CV,
 - 3 à 6 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDLc.

De façon conditionnelle, un dépistage des IST

Références

Le risque cardiovasculaire

1. HENARD S, ROUSSILLON C, BONNET F et al. Cardiovascular-related Deaths in HIV+ Patients between 2000 and 2010 : Agence nationale de recherche sur le Sida EN20 Mortalité 2010 Survey. CROI, Atlanta 2013, Abstract 1048.
2. LANG S, MARY-KRAUSE M, COTTE L et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS 2010 ; 24 : 1228-30.
3. KLEIN DB, LEYDEN WA, XU L, et al. Declining Relative Risk for Myocardial Infarction Among HIV-Positive Compared With HIV-Negative Individuals With Access to Care. Clin Infect Dis 2015 ; 60 : 1278-80.
4. BALDÉ A, LANG S, WAGNER A, et al. Trends in the risk of myocardial infarction among HIV-1-infected individuals relative to the general population in France: Impact of gender and immune status. PLoS One. 2019 ; 14 : e0210253.
5. MC CORD J, JNEID H, HOLLENDER JE et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infection. Circulation 2008 ; 117 : 1897-907.
6. WORM W, SABIN C, WEBER R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes : The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D : A : D) study. J Infect Dis 2010 ; 201 : 318-30.
7. LANG S, MARY-KRAUSE M, COTTE L et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients : a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 1228-38.
8. DING X, ANDRACA-CARRERA E, COOPER C et al. No association with abacavir use and myocardial infarction ; finding of a FDA meta-analysis. JAIDS 2012 ; 61 : 441-7.
9. SABIN CA, RYOM L, D'ARMINIO MONFORTE A, ET AL. Abacavir use and risk of recurrent myocardial infarction. AIDS 2018 ; 32 : 79-88.
10. LUNDGREN J, MOCROFT A, RYOM L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis. 2018 ; 31 : 8-13.
11. RYOM L, LUNDGREN JD, EL-SADR W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. Lancet HIV 2018 ; 5 : e291-e300.
12. 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 : 2283-96.
13. ROSS AC, RIZK N, O'RIORDAN MA et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2009 ; 49 : 1119-27.
14. GRUNFELD C, DELANEY JA, WANKE C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection : carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. AIDS 2009 ; 23 : 1841-9.
15. LANG S, MARY-KRAUSE M, SIMON A et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. Clin Infect Dis 2012 ; 55 : 600-7.
16. SACRE K, HUNT PW, HSUE PY et al. A role for cytomegalovirus-specific CD4+CX3CR1+ T cells and cytomegalovirus-induced T-cell immunopathology in HIV-associated atherosclerosis. AIDS 2012 ; 26 : 805-14.
17. NOU E, LO J, GRINSPON SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. AIDS 2016 ; 30 : 1495-509.
18. CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37(39):2999-3058.
19. ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Circulation. 2019 Mar 17:CIR0000000000000678. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678

Les dyslipidémies

1. Gotti D, Cesana BM, Albini L et al. Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2012 ; 13 : 245-55.
2. OVERTON ET, ARATHOON E, BARALDI E, TOMAKA F. Effect of darunavir on lipid profile in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2012 ; 13 : 256-70.
3. ARRIBAS JR, THOMPSON M, SAX PE, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 ; 75 : 211-18.
4. LENNOX JL, DEJESUS E, BERGER DS et al. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients : 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 55 : 39-48.
5. MACINNES A, LAZZARIN A, DI PERRI G et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV : results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials* 2011 ; 12 : 24-36.
6. GATELL JM, ASSOUMOU L, MOYLE G, ET AL. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS*. 2017 ; 31 : 2503-14.
7. HILL A, WATERS L, POZNIAK A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Vir Erad* 2019; 5: e45–e47.
8. BÉLIARD S, BONNET F, BOUHANICK B, ET AL. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab*. 2016 ; 42 : 398-408.
9. CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
10. PODZAMCZER D, ANDRADE-VILLANUEVA J, CLOTET B et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011 ; 12 : 374-382.
11. LAZZARIN A, CAMPBELL T, CLOTET B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment experienced HIV-1-infected patients in DUET-2 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 39-48.
12. MOLINA JM, CAHN P, GRINSZTEJN B et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO) : a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 238-46.
13. ERON JJ, YOUNG B, COOPER DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 396-407.
14. POZNIAK A, FLAMM J, ANTINORI A, et al. Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. *HIV Clin Trials*. 2017 ; 18 : 141-8.
15. ASLANGUL E, ASSOUMOU L, BITTAR R et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors : a randomized trial. *AIDS* 2010 ; 24 : 77-83.
16. SINGH S, WILLIG JH, MUGAVERO MJ et al. Comparative effectiveness and toxicity of statins among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 387-95.
17. PREISS D, SESHASAI SR, WELSH P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : a meta-analysis. *JAMA* 2011 ; 305 : 2556-64.
18. MURPHY SA, CANNON CP, BLAZING MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 ; 67 : 353-61.
19. GIUGLIANO RP, PEDERSEN TR, PARK JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017 ; 390 : 1962-71

L'hypertension artérielle

1. ESH/ESC Guidelines. J Hypert 2013 ; 31 : 1281–1357

Le diabète

1. DE WIT S, SABIN CA, WEBER R et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients : the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D : A : D) study. Diabetes Care 2008 ; 31 : 1224-9.
2. LEDERGERBER B, FURRER H, RICKENBACH M et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2007 ; 45 : 111-9.
3. CAPEAU J, BOUTELOUP V, KATLAMA C et al. ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort Study Group. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. AIDS 2012 ; 26 : 303-14.
4. RASMUSSEN LD, MATHIESEN ER, KRONBORG G et al. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV : a Danish nationwide population-based cohort study. PLoS One 2012 ; 7 : e44575.
5. MCMAHON CN, PETOUMENOS K, HESSE K, CARR A, COOPER DA, SAMARAS K. High rates of incident diabetes and prediabetes are evident in men with treated HIV followed for 11 years. AIDS 2018 ; 32 : 451-9
6. RIYATEN P, SALVADORI N, TRAISATHIT P, et al. New-onset diabetes and antiretroviral treatments in HIV-infected adults in Thailand. J Acquir Immune Defic Syndr 2015 ; 69 : 453-9.
7. HAN JH, CRANE HM, BELLAMY SL et al. HIV infection and glycemic response to newly initiated diabetic medical therapy. AIDS 2012 ; 26 : 2087-95.
8. SHETH SH, LARSON RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome : a meta-analysis of randomized trials. BMC Infect Dis 2010 ; 10 : 183.
9. SONG IH, ZONG J, BORLAND J, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 ; 72 : 400-7.
10. KIM PS, WOODS C, GEORGOFF P et al. HbA1C underestimates glycemia in HIV infection. Diabetes Care 2009 ; 32 : 1591-3.
11. ALBERTI KG, ECKEL RH, GRUNDY SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; American Heart Association ; World Heart Federation ; International Atherosclerosis Society ; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009 ; 120 : 1640-5.

La lipodystrophie

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 : 142-50.
2. MOYLE GJ, SABIN CA, CARTLEDGE J et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. AIDS 2006 ; 20 : 2043-50.
3. VALANTIN MA, LANOY E, BENTATA M et al. Recovery of Fat Following a Switch to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Therapy in Patients with Lipoatrophy : Results from the 96 week Randomized ANRS 108 NONUKE Trial. HIV Med 2008 ; 9 : 625-35.
4. TEBAS P, ZHANG J, HAFNER R et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy : results of ACTG A5110. J Antimicrob Chemother 2009 ; 63 : 998-1005.
5. MCCOMSEY GA, KITCH D, SAX PE et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz : ACTG Study A5224s. Clin Infect Dis 2011 ; 53 : 185-96.
6. CURRAN A, MARTINEZ E, SAUMOY M et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir : SPIRAL-LIP substudy. AIDS 2012 ; 26 : 475-81.
7. CALMY A, BLOCH M, WAND H et al. No significant effect of uridine or pravastatin treatment for HIV lipoatrophy in men who have ceased thymidine analogue nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy : a randomized trial. HIV Med 2010 ; 11 : 493-501.
8. STANLEY TL, FALUTZ J, MARSOLAIS C et al. Reduction in visceral adiposity is associated with an improved metabolic profile in HIV-infected patients receiving tesamorelin. Clin Infect Dis 2012 ; 54 : 1642-51.

9. VALANTIN MA, AUBRON-OLIVIER C, GHOSN J et al. Poly-lactic acid implants (New-Fill[®]) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients : results of an open-label study. (VEGA). *AIDS* 2003 ; 17 : 2471-8.
10. DURACINSKY M, LECLERCQ P, HERRMANN S, et al. Safety of poly-L-lactic acid (New-Fill[®]) in the treatment of facial lipoatrophy: a large observational study among HIV-positive patients. *BMC Inf Dis* 2014 ; 14 : 474.
11. LAFAURIE M, DOLIVO M, GIRARD P-M, et al. Poly-lactic acid vs. polyacrylamide hydrogel for treatment of facial lipoatrophy: a randomized controlled trial ANRS 132 SMILE. *HIV Medicine* 2013 ; 14 : 410-20.
12. SKEIE L, BUGGE H, NEGAARD A. Large particle hyaluronic acid for the treatment of facial lipoatrophy in HIV-positive patients : 3-year follow-up study. *HIV Medicine* 2010 ; 11 : 170-7.
13. SILVERS SL, EVIATAR, JA, ECHAVEZ, M. Prospective open label 18-month trial of Radiesse for facial soft tissue augmentation in patients with HIV-associated lipoatrophy : One year durability. *Plast Reconstructive Surg* 2006 ; 118 : 34S-45S.
14. 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 : 1985-7.

Le risque rénal

1. MOCROFT A, KIRK O, GATELL J et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007 ; 21 : 1119-27.
2. DETI EK, THIEBAUT R, BONNET F et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010 ; 11 : 308-17.
3. MORLAT P, VIVOT A, VANDENHENDE MA et al. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France, 2004-2012. *PLoS One* 2013 ; 8 : e66223.
4. LUCAS GM, MEHTA SH, ATTA MG, KIRK GD, GALAI N, VLAHOV D, MOORE RD : End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007 ; 21 : 2435- 43.
5. 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 : 561-5.
6. LESCURE FX, FLATEAU C, PACANOWSKI J et al. HIV-associated kidney glomerular diseases : changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2349-55.
7. TATE JP, JUSTICE AC, HUGHES MD et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013 ; 27 : 563-72.
8. IBRAHIM F, HAMZAH L, JONES R, NITSCH D, SABIN C, POST FA. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2291-7.
9. INKER LA, WYATT C, CREAMER R, et al. Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61 : 302-9.
10. GAGNEUX-BRUNON A, DELANAYE P, MAILLARD N, et al. Performance of creatinine and cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in a European HIV-positive cohort. *AIDS* 2013 ; 27 : 1573-81.
11. GAGNEUX-BRUNON A, BOTELHO-NEVERS E, DELANAYE P, et al. CKD-EPI equation: A suitable Glomerular Filtration Rate estimate for drug dosing in HIV-infected patients. *Med Mal Infect* 2017 ; 47 : 266-70.
12. HERLITZ LC, MOHAN S, STOKES MB et al. Tenofovir nephrotoxicity : acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1171-7.
13. IZZEDINE H, HULOT JS, VILLARD E et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 1481-91.
14. DAUCHY FA, LAWSON-AYAYI S, DE LA FAILLE R et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 302-9.
15. RYOM L, MOCROFT A, KIRK O et al. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function : the D : A : D Study. *J Infect Dis* 2013 ; 207 : 1359-69.
16. SCHERZER R, ESTRELLA M, LI Y et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012 ; 26 : 867-75.

17. POIZOT-MARTIN I, SOLAS C, ALLEMAND J et al. Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen : Impact of tenofovir trough concentration. J Acquir Immune Defic Syndr 2012 ; J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 ; 62 : 375-80.
18. HAMADA Y, NISHIJIMA T, WATANABE K et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2012 ; 55 : 1262-9.
19. CHAN-TACK KM, TRUFFA MM, STRUBLE KA et al. Atazanavir associated urolithiasis : cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. AIDS 2007 ; 21 : 1215-8.
20. TOURET J, TOSTIVANT I, TEZENAS DU MONTCEL S et al. Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis 2007 ; 45 : 779-84.
21. POZNIAK A, ARRIBAS JR, GATHE J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study . J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 71 : 530-7.
22. DEGNAN KO, BLUMBERG EA. Human Immunodeficiency Virus in Kidney Transplantation. Semin Nephrol. 2016 ; 36 : 405-16.
23. GERMAN P, LIU HC, SZWARCBERG J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. J Acquir Immune Defic Syndr 2012 ; 61 : 32-40.
24. KOTEFF J, BORLAND J, CHEN S, SONG I, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013 ; 75 : 990-6.
25. ARRIBAS JR, THOMPSON M, SAX PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr 2017 ; 75 : 211-8.

Le risque hépatique

1. ROUSSILLON C, HENARD S, HARDEL L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010 (étude ANRS EN20 Mortalité 2010). BEH 2012 ; 46-47 : 541-45.
2. KOVARI H, LEDERGERBER B, BATTEGAY M et al. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis b or c virus co-infection. Clin Infect Dis 2010 ; 50 : 502-11.
3. SULKOWSKI MS, THOMAS DL, CHAISSON RE, MOORE RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000 ; 283 : 74-80.
4. JONES M, NÚÑEZ M. Liver toxicity of antiretroviral drugs. Semin Liver Dis 2012 ; 32 : 167-76.
5. CAHN P, MADERO JS, ARRIBAS JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019 ; 393 : 143-155.
6. SAX PE, POZNIAK A, MONTES ML, et al. Coformulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017 ; 390 : 2073-82.

Le risque pulmonaire

1. CROTHERS K, HUANG L, GOULET JL, GOETZ MB, ET AL. HIV INFECTION AND RISK FOR INCIDENT PULMONARY DISEASES IN THE COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY ERA. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2010 ; 183 : 388-95.
2. CROTHERS K, BUTT AA, GIBERT CL et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. Chest 2006 ; 130 : 1326-33.
3. MORRIS A, ALEXANDER T, RADHI S et al. Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. J Clin Microbiol 2009 ; 47 : 3773-6.
4. KUNISAKI KM, NIEWOEHNER DE, COLLINS G, et al. Pulmonary function in an international sample of HIV-positive, treatment-naïve adults with CD4 counts > 500 cells/μL: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. HIV Med. 2015 ; 16 Suppl 1 : 119-28.
5. MAKINSON A, HAYOT M, EYMARD-DUVERNAY S, et al. HIV is associated with airway obstruction: a matched controlled study. AIDS 2018 ; 32 : 227-32.

6. HILL K, GOLDSTEIN RS, GUYATT GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010 ; 182 : 673-8.
7. LOPEZ VARELA MV, MONTES DE OCA M, REY A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016 ; 21 : 1227-34.
8. 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 : 108-13.
9. HSUE PY, DEEKS SG, FARAH HH et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS* 2008 ; 22 : 825-33.

Le risque osseux et la vitamine D

1. CAZANAVE C, DUPON M, LAVIGNOLLE-AURILLAC V et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients : prevalence and associated factors. *AIDS* 2008 ; 22 : 395-402.
2. AMOROSA V, TEBAS P. Bone disease and HIV infection. *Clin Inf Dis* 2006 ; 42 : 108-14.
3. ARNSTEN JH, FREEMAN R, HOWARD AA et al. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin inf Dis* 2006 ; 42 : 1014-20.
4. MARY-KRAUSE M, VIARD JP, ENAME-MKOUMAZOK B et al. Prevalence of low bone mineral density in men and women infected with human immunodeficiency virus 1 and a proposal for screening strategy. *J Clin Densitom* 2012 ; 15 : 422-33.
5. BROWN TT, QAQISH RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a metaanalytic review. *AIDS* 2006 ; 20 : 2165-74.
6. DUVIVIER C, KOLTA S, ASSOUMOU L et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009 ; 23 : 817-24.
7. MCCOMSEY G, KITCH D, DAAR E et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir : Aids Clinical Trials Groups A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 ; 203 : 1791-801.
8. BOLLAND M, WANG T, GREY A, GAMBLE GD, REID IR. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 2721-31.
9. ROZENBERG S, ASSOUMOU L, BENTATA M et al. Change in bone mineral density in HIV-1 infected men with osteopenia. 12th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-Morbidities in HIV, 4-6 November 2010, London, UK.
10. TRIANT V, BROWN T, LEE H, GRINSPOON S. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large US Healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 3499-504.
11. COLLIN F, DUVAL X, LE MOING V et al. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. *AIDS* 2009 ; 23 : 1021-4.
12. ROZENBERG S, LANOY E, BENTATA M et al. Effect of alendronate in HIV-associated osteoporosis : a randomized, double-blind, placebo controlled 96-week trial (ANRS 120). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 ; 28 : 972-80.
13. DAO C, PATEL P, OVERTON E et al. Low vitamin D among HIV-infected adults : prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Inf Dis* 2011 ; 52 : 396-405.
14. MUELLER N, FUX CA, LEDERGERBER B et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010 ; 24 : 1127-34.
15. FOISSAC F, TRELUYER JM, SOUBERBIELLE JC, ROSTANE H, URIEN S, VIARD JP. Vitamin D3 supplementation scheme in HIV-infected patients based upon pharmacokinetic modelling of 25-hydroxycholecalciferol. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; 75 : 1312-20.
16. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010 ; 340 : b5463.
17. MORSE CG, MICAN JM, JONES EC et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin infect Dis* 2007 ; 44 : 739-48.
18. MARY-KRAUSE 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 : 1627-35.

Le déclin cognitif

1. ANTINORI A, ARENDT, BECKER JT et al. «Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders ». *Neurology* 2007 ; 69 : 1789-99.
2. LESCURE FX, OMLAND LH, ENGSIG FN et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection : a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 235-43.
3. VALCOUR V, SITHINAMSUWAN P, LETENDRE S, ANCES B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 ; 8 : 54-61.
4. SACKTOR N, SKOLASKY RL, SEABERG E et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 2016 ; 86 : 334-40.
5. SIMIONI S, CAVASSINI M, ANNONI J-M et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010 ; 24 : 1243-50.
6. HEATON RK, FRANKLIN DR, ELLIS RJ et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy : differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011 ; 17 : 3-16.
7. BONNET F, AMIEVA H, MARQUANT F et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients : are they HIV-related ? *AIDS* 2013 ; 27 : 391-400.
8. WRIGHT EJ, GRUND B, ROBERTSON K et al. INSIGHT SMART Study Group. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* 2010 ; 75 : 864-73.
9. OVBIAGELE B, NATH A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology* 2011 ; 76 : 444-50.
10. NIGHTINGALE S, WINSTON A, LETENDRE S, et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 1139-51 .
11. SHAH A, GANGWANI MR, CHAUDHARI NS, et al. Neurotoxicity in the post-HAART era: caution for the antiretroviral therapeutics. *Neurotox Res* 2016 ; 30 : 677-97 .
12. ROBERTSON KR, SU Z, MARGOLIS DM et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology* 2010 ; 74 : 1260-6.
13. GRANT I, FRANKLIN DR JR, DEUTSCH R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology* 2014 ; 82 : 2055-62 .
14. ANDRADE AS, DEUTSCH R, A CELANO S, et al. Relationships among neurocognitive status, medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 ; 62 : 282-92.
15. Mind Exchange Working Group Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder : a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*. 2013 ; 56 : 1004-17.
16. BROUILLETTE MJ, MAYO N, FELLOWS LK, et al. A better screening tool for HIV-associated neurocognitive disorders: is it what clinicians need? *AIDS* 2015 ; 29 : 895-902.
17. OVERTON ET, AZAD TD, PARKER N et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol* 2013 ; 9 : 109-116.
18. CANESTRI A, LESCURE FX, JAUREGUIBERRY S et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 773-8.
19. 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.
20. CYSIQUE LA, BREW BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS : a review. *Neuropsychol Rev* 2009 ; 19 : 169-85.
21. MARRA CM, ZHAO Y, CLIFFORD DB et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009 ; 23 : 1359-66.
22. CANIGLIA EC, CAIN LE, JUSTICE A, HIV-CAUSAL COLLABORATION, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology* 2014 ; 83 : 134-41.
23. FABBIANI M, GRIMA P, MILANINI B, et al. Antiretroviral neuropenetration scores better correlate with cognitive performance of HIV-infected patients after accounting for drug susceptibility. *Antivir Ther*. 2015 ; 204 : 441-7.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des comorbidités au cours de l'infection par le VIH (juin 2019)

24. SHIKUMA CM, NAKAMOTO B, SHIRAMIZU B, et al. Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. *Antivir Ther* 2012 ; 17 : 1233-42.
25. WEBER E, BLACKSTONE K, WOODS SP. Cognitive neurorehabilitation of HIV-associated neurocognitive disorders: a qualitative review and call to action. *Neuropsychol Rev* 2013 ; 23 : 81-98.
26. LIVELLI A, OROFINO GC, CALCAGNO A, et al. Evaluation of a Cognitive Rehabilitation Protocol in HIV Patients with Associated Neurocognitive Disorders: Efficacy and Stability Over Time. *Front Behav Neurosci* 2015 ; 9 : 306.
27. RICHERT L, DEHAIL P, MERCIE P et al. High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS*. 2011 ; 25 : 797-805.

Les troubles psychiatriques

1. DRAY-SPIRA R, WILSON D'ALMEIDA K, AUBRIERE C, et al. État de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées. Premiers résultats de l'enquête ANRSVespa2. *Bull Epidémiol Hebd* 2013 ; 26-27 : 282-92.
2. LANGEBEEK N, KOOIJ KW, WIT FW, et al. Impact of comorbidity and ageing on health-related quality of life in HIV-positive and HIV-negative individuals. *AIDS* 2017 ; 31 : 1471–81.
3. GONZALES JS, BATCHELDER AW, PSAROS C, SAFREN SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence : a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 58 : 181-7.

Vieillesse au cours de l'infection par le VIH

1. DESQUILBET L, JACOBSON LP, FRIED LP et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 1279-86.
2. NACHEGA JB, HSU AJ, UTHMAN OA, SPINEWINE A, PHAM PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS* 2012 ; 26 Suppl 1 : S39-53.

Annexe - Méthodologie d'élaboration du chapitre

Le chapitre « Comorbidités » a été rédigé en 2018/2019 par cinq membres du groupe d'experts [constitution initiale datant de décembre 2012, suite à une lettre de mission adressée par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS)].

Le présent chapitre n'a fait l'objet de débats au sein du groupe plénier qu'à l'initiation du travail en 2017 mais, au décours des dernières livraisons (courant 2018) de l'ensemble des recommandations du groupe, sa maturation n'a été conduite que par le président du groupe, les coordinateurs du chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins » et deux membres du groupe dont un représentant des associations de PVVIH. Cette finalisation a semblé nécessaire compte tenu de l'attente de la communauté des praticiens, soignants, patients et milieux associatifs des PVVIH en complément des chapitres existants et en l'absence de la désignation d'un nouveau groupe d'experts.

L'élaboration des recommandations a été réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. Les déclarations publiques d'intérêts actualisées à début 2019 des membres de la commission « Comorbidités » ont été adressées parallèlement au texte du chapitre au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne.

Un travail préparatoire aux réunions de la commission a été réalisé par des personnalités qualifiées dont la liste est établie au titre des personnes auditionnées.

Mise à jour : **juin 2019** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>