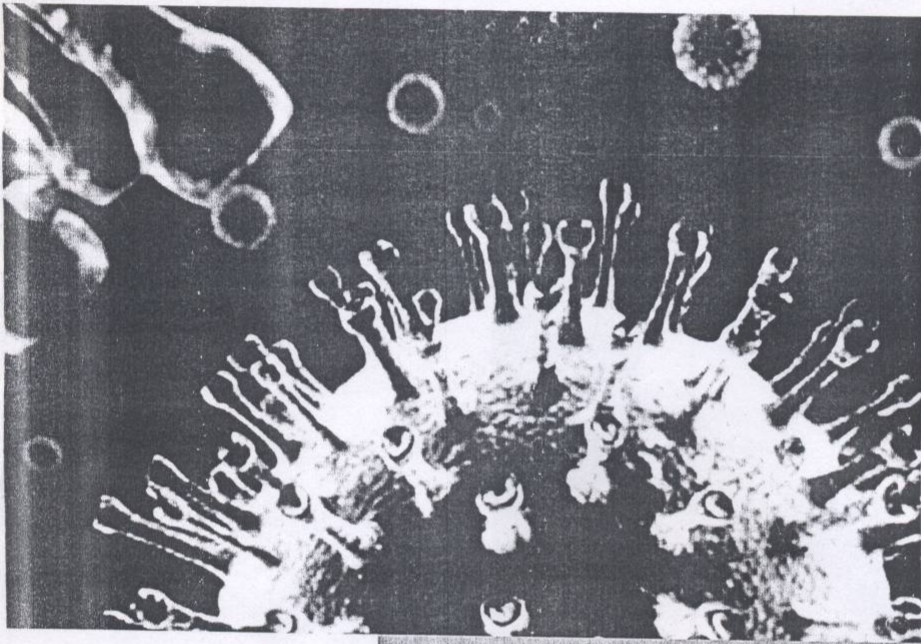


ESPERANCE Médicale



Dossier : Fibromyalgie

- Physiopathologie de la fibromyalgie
- Diagnostic de la fibromyalgie
- Traitement de la fibromyalgie

- La circoncision : prévient-elle l'infection à VIH ?
- La responsabilité médicale civile
- Conduite à tenir devant une crise d'agitation
- Place du coaching médical en oncologie

Sommaire

FONDATRICE DE LA REVUE
Dr Siham Benchekroun

COMITE EDITORIAL

DIRECTRICE DE LA PUBLICATION
Dr El Ghalya Lataoui

REDACTRICE EN CHEF
Dr El Ghalya Lataoui

SECRÉTAIRE GÉNÉRALE
DE LA RÉDACTION
Dr Dalila Benlahcene

COMITE SCIENTIFIQUE ET DE LECTURE

Pr M. Adnaoui (médecine interne)
Pr Naïma Amrani Hbabi
(gastro-entérologie)
Pr M. Bartal (Pneumologie)
Pr A. Benghalem (O.R.L.)
Pr Saïd Benomar (pédiatrie)
Me Abderrahim Berrada (droit)
Pr Rachid Bezaïd (gynécologie-obstétrique)
Pr Wafae Bis Bis (gynécologie-obstétrique)
Pr Abdeljalil El Kholti (santé au travail)
Pr Rafik Ismaïl (gastro-entérologie)
Pr M. Sqalli Houssaini (pédiatrie)
Pr Saïd Louahlia (médecine légale)
Pr Fatima Marouan (endocrinologie)
Pr Asmae Quessar (héματο-oncologie)
Pr Rachida Soulaymani (pharmacologie)
Pr Ali Zaoui (médecine interne)

SPECIAL DENTAIRE

Pr Faïza Abdellaoui (Rabat)
Pr Naji Benzerti (Rabat)
Pr Ali El Hamid (Casablanca)
Pr Hocine Hireche (Rabat)
Pr Fethi Maatouk (Tunisie).

COMITE INTERNATIONAL

Pr Aziz El Matri (Tunisie)
Pr Franck Feuillade (France)
Pr Pierre Marès (France)
Pr Patrick Madelenat (France)
Pr Alain Serrie (France)

CORRESPONDANTS

Algérie : Pr Salim Nafti
Tunisie : Pr M. Ridha Kamoun

RESPONSABLE TECHNIQUE
ET COMMERCIALE
Dalila Amarouch

ABONNEMENTS

Lamia El Guerouaoui
Saïd Flahy

EDITION, PUBLICITE

GROUPE DE PRESSE ESPACE SANTE
45, rue de l'Atlas - Maârif. Casablanca. 20100.
Tél : (022) 98 85 60 / 25 77 59 - Fax : (022) 98 43 80
esperance-medicale@menara.ma
espace-sante@menara.ma

IMPRIMERIE
PUBLIDAY-MULTIDIA

Dépôt légal : 6 P / 1992.
ISSN : 1113 - 8580

Editorial

Sida, ne relâchons pas la vigilance !

Docteur Elmir El Harti

503

Brèves

Quel est votre diagnostic ?

A propos d'un syndrome pseudo-occlusif au
décours d'une césarienne

S. Jayi

505

507

Infectiologie

La circoncision : prévient-elle l'infection à VIH ?

E. El Harti

510

Psychiatrie

Conduite à tenir devant une crise d'agitation

J. Tounsi

515

Mise au point

Évaluation et prise en charge des troubles
psychiatriques chez les patients adultes infectés
par le virus de l'hépatite C et traités par (peg)
interféron alfa et ribavirine

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps)

519

Médecine légale

La responsabilité médicale civile

A. Lakkiri

528

Dossier : Fibromyalgie

• Physiopathologie de la fibromyalgie

W. Rachidi

533

534

• Diagnostic de la fibromyalgie

S. Janani

538

• Traitement de la fibromyalgie

W. Rachidi

542

Thérapeutique

Les dyslipoprotéïnémies compliquant le traitement
par les antirétroviraux

A. Kerekou

547

Focus

Place du coaching médical en oncologie

M. Nciri

553

Nouvelles sur les médicaments

559

Revue de presse

561

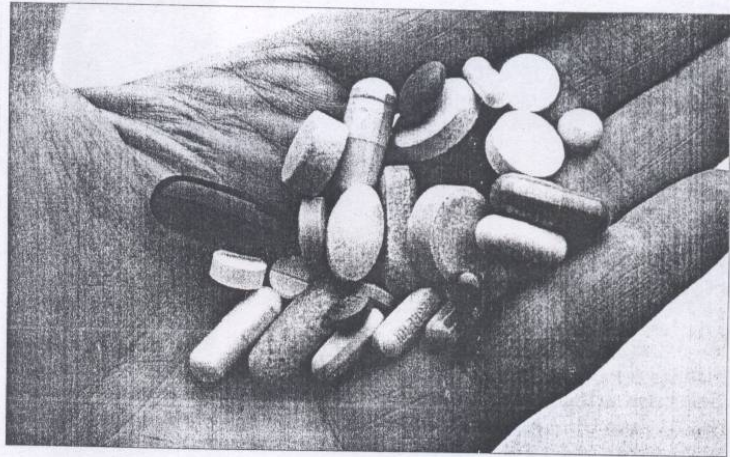
Agenda

562

Les dyslipoprotéïnémies secondaires aux antirétroviraux

A. Kerekou*, A. Chadli**,
H. El Gbomari***,
A. Farouqi****

* Résidente, ** Professeur agrégée
*** Professeur,
**** Professeur et Chef de service,
Service d'Endocrinologie, Diabétologie
et Maladies Métaboliques
CHU Ibn Rochd, Casablanca



L'utilisation prolongée des antirétroviraux dans l'infection au VIH expose à des effets indésirables à court et à long terme parmi lesquels les dyslipidémies.

Ces anomalies lipidiques sont fréquentes, à type d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie, et variables selon les antirétroviraux utilisés, l'âge, l'état nutritionnel, l'état d'immunité et d'inflammation chronique^(1,23).

Physiopathologie

Les relations entre l'infection au VIH, le traitement antirétroviral et les troubles lipidiques n'ont pas encore été définitivement élucidés.

Le stade évolutif de l'infection VIH ainsi que **la durée du traitement** et **l'utilisation des inhibiteurs de la protéase (IP) ou de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** sont des facteurs favorisants habituellement retrouvés dans les études. Une augmentation du tissu adipeux aussi bien sous-cutané que viscéral a été rapportée chez les patients dans les semaines suivant le début du traitement antirétroviral.

Cet effet résulte probablement d'une amélioration de l'état général et d'une reprise alimentaire chez ces patients.

La prévalence de l'obésité abdominale chez les sujets VIH positifs est au moins aussi importante que dans la population générale. L'inflation du tissu adipeux est probablement en partie liée à l'environnement, la sédentarité et l'alimentation excessive.

Le tissu adipeux a deux rôles métaboliques essentiels :

- le **stockage post-prandial des acides gras (AG)** après hydrolyse des triglycérides (TG) transportés par les lipoprotéines riches en TG (chylomicron et VLDL) grâce à la lipoprotéine lipase activée par l'insuline;

- le **relargage des acides gras à distance des repas** après activation de la lipolyse adipocytaire par les catécholamines, processus fortement inhibé par l'insuline. Lorsque le tissu adipeux devient résistant à l'insuline, sa capacité de stockage diminue alors que la libération d'acides gras augmente.

Au niveau du tissu adipeux sous-cutané, le contenu en triglycérides diminue progressivement, conduisant à une lipoatrophie. Le tissu adipeux viscéral est plus sensible au stimuli lipolytique des catécholamines et moins sensible à l'action antilipolytique de l'insuline.

Ainsi, la libération de l'acide gras par le tissu adipeux, via le système porte, stimule la synthèse des VLDL et la néoglycogénèse hépatique. Par ailleurs, l'augmentation du flux des acides gras libres (AGL) va induire un état de résistance à l'insuline au niveau périphérique (foie, muscle).

Plusieurs études réalisées sur des volontaires sains montrent que certains IP comme le *ritonavir* et le *lopinavir* induisent une dyslipidémie probablement par le biais d'une augmentation de la synthèse VLDL hépatique^(9,5).

Des études chez l'animal suggèrent que le *ritonavir* inhibe la dégradation de l'Apo B100 au niveau du foie et augmente le taux de la forme active de SREBP1 dans le foie; ce qui, en présence d'un hyperinsulinisme, va favoriser la lipogénèse hépatique^(4,5). Celle-ci, associée à l'augmentation de l'ApoB100, aboutirait à une augmentation de synthèse et donc d'excrétion des VLDL.

Une augmentation de la teneur en apo-C3 des VLDL a été retrouvée chez les patients traités⁽⁶⁾. Son association à l'insulinorésistance va diminuer l'activité de la lipoprotéine lipase responsable de l'hydrolyse des TG des lipoprotéines circulantes, riches en TG.

En outre, les IP peuvent se lier avec le LDL related protéine altérant l'épuration hépatique des VLDL et des remnants de chylomicrons⁽⁷⁾.

La présence prolongée dans le sérum de chylomicrons et de VLDL favorise les échanges de TG et de cholestérol avec les autres lipoprotéines par les protéines de transfert (CETP en particulier) et aboutit à la synthèse de LDL petites et denses hautement athérogènes.

La physiopathologie des modifications des paramètres lipidiques reste partiellement non comprise en raison de la multiplicité des mécanismes invoqués⁽⁸⁾.

Il existe très probablement une relation entre les troubles du métabolisme lipidique et le syndrome lipodystrophique⁽⁸⁾.

L'hypothèse de la responsabilité des IP, fondée sur l'étude de Carr, est en réalité remise en cause par la constatation de lipodystrophies sous trithérapie sans IP^(9,10).

Carr suggère aussi que la liaison des antiprotéases avec LDL receptor related protéin pourrait altérer le métabolisme des particules riches en triglycérides⁽¹¹⁾.

L'adiposité abdominale pourrait être responsable comme dans le classique syndrome "X" d'anomalies métaboliques.

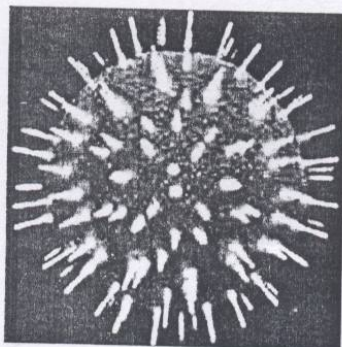
Le rôle des cytokines dans le métabolisme adipocytaire est aussi pris en compte. Le TNF α (tumor necrosis factor α) inhibe l'adipogénèse et entraîne une différenciation d'adipocytes matures. Il a été montré que certains IP ont un effet hépatique direct sur la production du VLDL⁽¹²⁾.

Des troubles lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)^(13,14,15).

Pathogénie du virus VIH

Le virus du VIH infecte les lymphocytes T (CD4) et les cellules qui présentent les antigènes et les macrophages.

Après fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de la cellule, l'ARN et les enzymes du virus sont libérés dans le cytoplasme⁽¹⁶⁾.



A partir de l'ARN viral sera synthétisé un ADN double brin sous l'effet d'une enzyme, la *transcriptase inverse*. Il se produit une replication du virus.

Le provirus va utiliser la machinerie enzymatique cellulaire pour transcrire et traduire son information génétique. De nouvelles particules virales sont ainsi formées.

La production d'ARN messager va servir à la synthèse des protéines régulatrices.

Une enzyme, la protéase, joue un rôle clé dans la maturation de ces protéines⁽¹⁶⁾.

Principaux antirétroviraux

La trithérapie associe initialement deux inhibiteurs nucléosidiques (INTI) avec une antiprotéase (IP) ou un inhibiteur non nucléosidique (INNTI)^(17,21).

D'autres associations sont possibles.

Mécanisme d'action des antirétroviraux

Les antirétroviraux agissent sur les enzymes clés : la transcriptase inverse et la protéase.

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse les plus anciennement disponibles sont les analogues nucléosidiques (AZT, 3TC, d4T, DDL, DD4) et les inhibiteurs non nucléosidiques (*névirapine*, *efavirenz*).

Les analogues nucléosidiques sont des promédicaments qui agissent par **inhibition compétitive** (faux substrats) avec le nucléoside endogène au niveau du site de fixation de la transcriptase inverse, s'opposant à la synthèse d'ADN viral.

Les INNTI agissent en se fixant au niveau d'un site très proche du site catalytique de la transcriptase inverse. Il s'agit d'inhibiteurs non compétitifs.

Les IP agissent en se fixant sur le site actif de l'enzyme et bloquent la phase tardive de maturation virale intracellulaire.

Les médicaments sont métabolisés dans le foie (cytochrome P450 isoforme, CYP3A4 impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments).

Anomalies du métabolisme lipidique

Epidémiologie

Le pourcentage des patients ayant une hyperlipidémie potentiellement athérogène (définie par des TG > 2mmol/l et un cholestérol > 5,5mmol/l) est variable selon les études et les traitements. Elle est de l'ordre de 30% à 70% des patients sous trithérapie incluant un inhibiteur de la protéase virale^(22,23). Soit, 15% à 70% des patients sous antirétroviraux ont une hypertriglycéridémie (TG > 2g/l) et 20% à 50% une hypercholestérolémie totale liée à une élévation de cholestérol LDL (> 2, 2g/l soit 5,7 mmol/l) associée ou non à une diminution du cholestérol HDL (L 0,35g/l soit 0,9 mmol/l). L'âge, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies lipidiques, l'existence d'un diabète et l'obésité tronculaire sont des facteurs de risque de l'hyperlipidémie⁽²⁴⁾.

Diagnostic

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 heures en régime alimentaire stable. L'exploration d'une anomalie lipidique (ou EAL selon la nomenclature) comporte un dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL, des triglycérides et du cholestérol LDL. Celui-ci ne peut être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4g/l. Le dosage direct du cholestérol LDL ou de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors se discuter. **Le bilan doit être réalisé avant toute initiation du traitement antirétroviral** puis, régulièrement, sous traitement antirétroviral (au moins 1 fois par an)⁽²⁴⁾.

Selon la littérature, 15% à 70% des patients sous antirétroviraux ont une hypertriglycéridémie et 20% à 50% une hypercholestérolémie totale

Prise en charge thérapeutique

La trithérapie antirétrovirale comportant un IP, a transformé le pronostic de cette maladie en augmentant l'espérance de vie et en diminuant la morbidité de ces patients. Parallèlement, de nombreux syndromes coronariens aigus (infarctus de myocarde (IDM) et angor stable) ont été observés chez des patients jeunes VIH positifs.

Evaluer le risque cardiovasculaire

Une étude française (étude MONICA) a montré qu'il existe, par rapport à la population non VIH, une augmentation de l'incidence des IDM dans la population des patients VIH positifs sous IP (risque relatif multiplié par 2 à 3)⁽²⁵⁾.

Au moment de l'infarctus, le taux moyen de cholestérol total était de $8,0 \pm 3,13$ mmol/l et celui des TG de $6,6 \pm 5,4$ mmol/l: soit respectivement, une augmentation de 168% et 500% par rapport au bilan lipidique réalisé avant la mise en route du traitement antirétroviral.

Les altérations du bilan lipidique sont vraisemblablement en partie responsables de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez ces patients même si cette relation n'est pas formellement établie.

Ainsi, la constatation de troubles lipidiques justifie une prise en charge adaptée au risque cardiovasculaire.

La réalisation d'un score de risque cardiovasculaire, c'est-à-dire le recensement de tous les facteurs cardio-vasculaires qui sont les mêmes que ceux de la population générale, est nécessaire. La discussion d'une modification thérapeutique doit être la 1ère mesure à envisager lorsque le traitement antirétroviral est mis en cause⁽²⁶⁾.

Règles hygiéno-diététiques

Le rôle de l'obésité centrale et de l'insulino-résistance dans le développement des perturbations lipidiques conduit, en deuxième intention, à mettre en oeuvre des mesures hygiéno-diététiques associant la pratique



régulière d'un exercice physique et des modifications qualitatives et quantitatives de l'alimentation, selon les schémas habituels, et en veillant à ne pas faire perdre trop de poids à ces patients soumis à une augmentation du catabolisme. Aucun essai thérapeutique randomisé n'a évalué l'action des acides gras Omega3 sur les paramètres lipidiques de ces patients.

En revanche dans une étude, une augmentation du nombre des CD4 a été retrouvée⁽²⁷⁾.

Il faut rechercher les facteurs exogènes d'augmentation des triglycérides tels qu'une consommation excessive d'alcool et/ou de produits sucrés ou de graisses animales et le tabagisme.

Une activité physique intensifiée permet de diminuer la glycémie et le TG et d'augmenter le cholestérol HDL⁽²⁸⁾.

Institution d'un traitement hypolipémiant

Le traitement hypolipémiant a pour objectif principal de diminuer le risque cardiovasculaire.

La mise en route du traitement n'est pas dénuée de risque chez les patients VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450), aggravant la fréquence d'effets indésirables des hypolipémiants (rhabdomyolyse, hépatite) et induisant une diminution d'efficacité des antirétroviraux métabolisés par le cytochrome P450⁽²⁹⁾.

En prévention primaire comme en prévention secondaire, **les statines** ont fait la preuve de leur capacité à abaisser de façon significative le cholestérol et les événements coronaires et cérébrovasculaires.

Le *gemfibrozil* est également efficace en prévention chez les sujets ayant des triglycérides augmentés et un cholestérol-HDL diminué.

L'indication d'un traitement hypolipémiant se discutera en fonction du score de risque et des interactions médicamenteuses potentielles chez ces patients polymédicamentés.⁽²⁸⁾

La *lovastatine* et la *simvastatine* sont significativement métabolisées par le cytochrome P450 3 A4 (cyp 3 A4) doivent pour cela être évitées.^(29,30)

Une plus grande expérience est acquise avec la *pravastatine* et l'*atorvastatine*. Cette dernière a toutefois un effet régulièrement plus prononcé sur l'abaissement du cholestérol total (CT), du cholestérol-LDL, et des TG, mais, elle est plus souvent responsable d'interactions que la *pravastatine*.^(29,31,32)

La *pravastatine* (Elisor[®], Vasten[®]) est facilement prescrites chez les patients dont l'infection par le VIH est traitée en raison de l'absence d'interaction médicamenteuse connue avec les antirétroviraux, mais son efficacité semble modeste dans ce contexte. Des études d'efficacité de tolérance avec les statines chez les patients VIH positifs traités par les antirétroviraux restent nécessaires.

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

Les **fibrates** (*fénofibrates*, *bezafibrate*, *gemfibrozil*) augmentent le catabolisme des VLDL, diminuent les TG, le cholestérol-LDL, le cholestérol-VLDL et augmentent les cholestérol-HDL.

Prise en charge de l'hypercholestérolémie :

- Le cholestérol LDL est le paramètre lipidique pivot de la prise en charge
- Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient
 - **Risque faible** : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie
 - **Risque intermédiaire** : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie
 - **Haut risque** : antécédent de maladie cardiovasculaire avérée ou risque équivalent (risque coronaire \geq 20% sur 10 ans)
- L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du cholestérol LDL situé au dessous de la valeur seuil d'intervention. Les statines sont aujourd'hui le traitement de référence pour abaisser le taux de cholestérol LDL

Ce sont des traitements de choix en cas d'hypertriglycéridémies isolées ou prédominantes.^(37,33)

Ces traitements hypolipémiants, par statine ou fibrates, apparaissent bien supportés puisque la tolérance hépatique (transaminases) ou musculaire (CPK) est jugée excellente et qu'aucune modification de la charge virale ou du nombre de CD4 n'est observée.

Dans certaines situations une hyperlipidémie mixte peut survenir.

L'association **statine-fibrate** peut être proposée avec toutefois une prudence extrême⁽³⁶⁾, en privilégiant, comme chez des patients non VIH, l'association *pravastatine* - *fénofibrate* ou *atorvastatine* - *fénofibrate* et en excluant de principe le *gemfibrozil*.

A partir d'un taux de triglycérides $>$ à 15-20g/l, le risque de pancréatite est important et doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique.⁽²¹⁾

Modification du traitement antirétroviral

L'IP/r doit être remplacé par l'IP/r, moins lipotoxique, ou un INNTI si celui-ci n'a pas été encore utilisé.

Perturbations lipidiques selon le type d'antirétroviral

La prévalence des dyslipidémies a été évaluée sur des groupes significatifs dans différentes études en particulier par **Carr** et **le groupe APROCO**.⁽²⁴⁾

L'établissement de la responsabilité individuelle de chaque médicament dans la survenue de la dyslipidémie est rendue difficile par l'association des antirétroviraux, selon des schémas différents d'une étude à l'autre.

Parmi les IP, l'*atazanavir* est réputé le moins lipotoxique par rapport au *retonavir* et au *saquinavir*.

Parmi les INNTI, la *névirapine* est moins lipotoxique que l'*efavirenz*.

Parmi les INTI, plusieurs études soulignent que la *tenofovir* est moins lipotoxique que la *zidovudine* ou la *stavudine*.

Dans une étude comparant plusieurs combinaisons antirétrovirales⁽²⁴⁾, les sujets traités, en première intention, par des associations comportant des IP avaient des taux de

Tableau I : Proposition de niveau d'intervention pour l'hypertriglycéridémie

TRIGLYCÉRIDES	INTERVENTION
< 2g/l	pas de traitement
2 à 4g/l	mesures diététiques
> 4g/l	fibrates

lipides et un rapport CT/cholestérol-HDL plus élevés que les sujets naïfs de tout traitement.

Les sujets recevant un INNTI avaient des taux de CT et de LDL plus élevés que les sujets traités par un IP.

Une étude comparative montre que l'augmentation moyenne des lymphocytes CD4 chez les sujets recevant du *lopinavir/ritonavir* est de l'ordre de 29% alors qu'elle est non significative chez ceux recevant du *saquinavir/ritonavir*.

Une autre étude a permis de comparer le *nelfinavir* (IP) et l'*efavirenz* (INNT) sur les paramètres lipidiques.

L'augmentation du CT était comparable dans les 2 groupes, mais une augmentation du cholestérol-HDL était plus fréquente avec l'*efavirenz*, si bien que l'évolution du rapport CT/cholestérol-HDL était moins défavorable dans ce groupe.

L'augmentation des TG est restée modérée avec les deux traitements. L'effet favorable de l'*efavirenz* sur le CHDL a été retrouvé dans une autre étude récente.

D'autres études ont montré des modifications des lipides et en particulier une augmentation des TG sous traitement par *lopinavir/ritonavir* en association avec un INTI (la *stavudine* est bien connue pour augmenter les TG).

Une étude récente, menée sur 48 semaines, a montré que les modifications des lipides sous traitement par *lopinavir/nitronavir* en association avec *stavudine/lamivudine* sont plus importantes que celles observées lors de l'association *tenofovir/emtricitadine*.

Des modifications différentes selon les molécules sont donc également observées avec les INTI.

Dans la même étude, l'effet du traitement par *zidovudine/lamivudine* avait une action moins défavorable que la *didanosine/stavudine*, confirmant les observations antérieures avec *stavudine*.

Une autre étude montre que l'*emtricitadine/didanosine* a un effet également moins défavorable que la *stavudine/didanosine*.

Un faible taux de cholestérol-HDL est plus fréquent chez les sujets non traités et semble très associé à un taux élevé de RNA viral.

Le jeune âge, le sexe féminin, la peau noire et un traitement par un INNTI sont des **facteurs protecteurs de la diminution de cholestérol-HDL**, alors que le diabète et un taux de TG supérieur à 2g/l augmente ce risque.

Toutefois, chez les sujets traités par INNTI associé à un INTI la présence de trois facteurs de risque traditionnels ou plus augmente la prévalence d'un taux faible de cholestérol-HDL (45%) comparativement aux sujets ayant moins de trois facteurs de risque (15,7%).

Les hyperlipidémies ont été rapportées avec toutes les antiprotéases mais c'est avec l'association *nitronavir/saquinavir* qu'elles sont les plus fréquentes et les plus sévères⁽⁵⁴⁾.

Les modifications des paramètres glucidolipidiques associées à une accumulation de graisse viscérale et une hypertension artérielle définissent **le syndrome métabolique** qui s'est révélé 2

fois plus fréquent chez ces patients que dans la population générale et encore plus chez les sujets âgés de plus de 60 ans⁽⁵⁴⁾.

Rappelons que dans la population générale, le syndrome métabolique est responsable d'une augmentation importante du risque de maladies coronaires (multiplié par 4 du risque d'infarctus de myocarde et 5 du risque de morbidité cardiovasculaire).

Conclusion

Les traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH sont responsables de la survenue fréquente d'une dyslipidémie parfois sévère.

Sa prise en charge est d'autant plus difficile que le traitement doit être maintenu à long terme. D'où la nécessité d'un bilan lipidique initial, avant la mise sous traitement antirétroviral, avec une surveillance régulière (au moins 1 fois/an).

Les molécules les plus lipotoxiques sont actuellement identifiées.

Tableau II : Principaux antirétroviraux⁽¹⁸⁾

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Zidovudine	Retrovir ou AZT	Didanosine	Vides ou dal
Zalcitabine	Hivid ou ddc	Lamivudine	Epivir ou 3Tc
Stavudine	Zérit ou D4T	Habacavir	Ziagen ou ABC
Combivir	AZT + 3Tc		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Névirapine	Viramine	Efavirenz	
Delavidine	Rescriptor		
Inhibiteurs de protéase			
Saquinavir-HGC	Invirase	Saquinavir-Sac	
Retonavir	Norvic	Indinavir	
Nelfinavir	Viracep	Amprenavir	
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse			
Adénofir	Preveon		
Inhibiteur de la ribonucléotide reductase			
Hydroxyurée	Hydréa		

RÉSUMÉ : Depuis l'apparition de la trithérapie et l'introduction des IP, des dyslipidémies sont fréquemment observées sous traitement. Leur fréquence augmente avec la durée du traitement et touche plus de 50% des patients sous IP après 2 ans de traitement. Ces dyslipidémies sont caractérisées par une augmentation des triglycérides (TG), une augmentation du cholestérol total (CT), une modification qualitative et quantitative des lipoprotéines et plus rarement, une augmentation de la lipoprotéine (a). L'hypercholestérolémie porte sur le cholestérol LDL alors que le cholestérol HDL est soit abaissé soit peu modifié. L'hypertriglycéidémie est le plus souvent modérée, inférieure à deux fois la normale mais peut parfois être importante et atteindre 25 à 50g/l voire d'avantage. Elle est en partie due à une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL riches en TG et, à un moindre degré, une diminution de l'épuration des remnans des VLDL. L'hypertriglycéidémie est soit isolée, soit associée à une augmentation de cholestérol CT, réalisant une dyslipidémie mixte. Ces dyslipidémies posent un problème de prise en charge. Leur dépistage revêt un caractère capital et passe par la sélection des patients à risque ayant une obésité abdominale et une insulino-résistance. La prescription de statine n'est pas dénuée d'effets secondaires surtout chez les patients VIH + sous trithérapie en raison de la fréquence des interactions médicamenteuses.

SUMMARY : Since the appearance of sorting therapy and the introduction of the IP, dyslipidémies is frequently observed under treatment. Its frequency increase with the duration of the treatment more than 50% of the patients under IP after 2 years of treatment. This dyslipidémies is characterized by an increase of triglycerides (TG), an increase of the total cholesterol (CT). A qualitative and quantitative modification of lipoproteins and more rarely an increase of the lipoprotein (a). The hypercholesterol level concerns the cholesterol LDL while the cholesterol HDL is or lowered or less modified. The hypertriglyceridemia is mostly moderated subordinate twice the normal but sometimes important achieving 25 - 50g/l to see of advantage. It's partially due to an increase of the synthesis hepatic of big VLDL rich in TG and on a lesser degree a decrease of the purge of the remnants of the VLDL. This dyslipidémies raises a problem of coverage. The screening takes one major character passes by the selection of the patients at risk having an abdominal obesity, an insulino-résistance. The prescription of a statine is not devoid of effects in the population of patients HIV + under tri therapy because of the frequency of the medicinal interactions.

REFERENCES

- 1- **Fisac C, Frememro E, Cres PO M et al.** Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz on nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-25.
- 2- **Saves M, Chene G, Ducime T, Ere P et al.** Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292-8.
- 3- **Jenco C, Gimeno JJ, Knobel H et al.** metabolic syndrome among HIV-infected patients. Prevalence, characteristics and related factors. *Diabetes Care* 2005;28:144-9.
- 4- **Stocker JN, Merier PJ, Scoller R, Fattinger KE et al.** Buffalo lung in HIV infection. *Lancet* 1999;353:203-5.
- 5- **Riddle TM, Kabel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ et al.** HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *J Biol Chem* 2001;276:37514-9.
- 6- **Bonnet E, Ruidavets JB, Tüech J et al.** Apoprotein C-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:296-302.
- 7- **Verges B, Petit JM.** Anomalies des lipides sériques au cours du traitement par les antiprotéases. *Presse Med* 2001;30:911-4.
- 8- **Fontas E, Van Leth F, Sabin CA et al.** Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy are different antiretroviral drugs associated with different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *Infect Dis* 2004;189:1056-74.
- 9- **Saint Marc TH.** Les antiprotéases ne sont pas responsables de lipodystrophie. *Le Journal du Sida* 1998;111:16-18.
- 10- **Fisac C, Frememro E, Cres PO M et al.** Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz on nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-25.
- 11- **Jonhson M, Gimszi Jn B, Rodriguez C et al.** 96-week comparison of once daily atazanavir/ritonavir and twice daily lopinavir/ritonavir in patients with multiples virologic failures. *AIDS* 2006;20: 711-18.
- 12- **Van Cebh F, Phanuphak P, Siroes E et al.** Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral therapy-naïve patients infected with HIV-1. *Plus Med* 2004;Le19.
- 13- **Del Fraissy JE.** Mécanismes immunologiques et virologiques impliqués dans l'infection à VIH : impact des traitements. *Rev Prat* 1999;49: 1740-45.
- 14- **Fleener C.** HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338:1281-92.
- 15- **Raff E.** Médicaments anti-VIH. *Rev Prat* 1999;49:1763-72.
- 16- **Buss N, Duff F.** Protease inhibitor in HIV infection. *BMJ* 1999;318:122.
- 17- **Henry K, Metroe H, Huebsch J, Hermundson J et al.** Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998; 352:1031-2.
- 18- **Carr A, Samaras K, Thorsdottir A, Kaufmann GR et al.** Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
- 19- **Penzak SR, Chuck SK.** Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:111-23.
- 20- **de Louis Roman DA, Baciller P, Ezola O et al.** Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus infection using an enterotrophic peptide-based formula enriched with n-3 fatty acids: a randomized prospective trial. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:1048-52.
- 21- **Dube MP, Sprecher D, Henry WK.** Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations Adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-24.
- 22- **Penzak SR, Chuck SK.** Management of protease inhibitor-associated hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:91-106.
- 23- **Clozet B, Negrod E.** HIV protease inhibitors and dyslipidemia. *AIDS Rev* 2003;5:19-24.
- 24- **Chuck SK, Penzak SR.** Risk-benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of HIV protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:5-17.
- 25- **Penzak SR, Chuck SK, Stajich GK.** Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infections. *Pharmacotherapy* 2000;20:1066-71.
- 26- **Caramelli B, de Bernecho CY, Sartori AM et al.** Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis* 2001;5:332-8.
- 27- **Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM et al.** Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004;172:273-9.
- 28- **Bonnet E, Balestre E, Thiebaut R et al.** Fibrates or statins and lipid plasma levels in 245 patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Aquitaine Cohort France* 1999-2001. *HIV Med* 2004;5:133-9.
- 29- **Calza I, Manfredi R, Chiodo F.** Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002;30:26-31.
- 30- **Carr A, Samaras A, Thorsdottir A et al.** Diagnosis, prediction and natural history of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:18.
- 31- **Fontas E, Van Leth F, Sabin CA et al.** DAD Study Group. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004;189:1056-74.
- 32- **Carrier JS, Havir DV.** Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. Highlights of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11, 2004, San Francisco, California, USA. *Top HIV Med* 2004;12:31-45.
- 33- **Negredo E, Ribalta J, Ferré R et al.** Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:819-21.
- 34- **Verges B, Petit JM.** Anomalies des lipides sériques au cours du traitement par les antiprotéases. *Presse Med* 2001;30:911-4.
- 35- **Echevarria KL, Hardin TC, Smith JA.** Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. *Ann Pharmacother* 1999;33:859-63.
- 36- **Carr A, Samaras A, Thorsdottir A et al.** Diagnosis, prediction and natural history of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:18.
- 37- **Grunfeld C, Kraler DP, Hamadeh R, Tierney A et al.** Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31.
- 38- **Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R et al.** Visceral abdominal fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.
- 39- **Penzak SR, Chuck SK.** Management of protease inhibitor-associated hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:91-4.
- 40- **Sullivan PK, Nelson MR.** Marked hyperlipidemia on zidovudine therapy. *AIDS* 1997;11:938-9.
- 41- **Periard D, Teletti A, Sudre P et al.** Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *The Swiss HIV Cohort Study* *Circulation* 1999;100:700-5.
- 42- **Del Fraissy JE.** Mécanismes immunologiques et virologiques impliqués dans l'infection à VIH : impact des traitements. *Rev Prat* 1999;49:1740-45.
- 43- **Liang JS, Distler O, Cooper DA et al.** HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor hyperlipidemia. *Nat Med* 2001;17:1327-31.
- 44- **Carr A, Samaras K, Burton S et al.** A syndrome of peripheral lipodystrophy in insulin resistance in patient receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:P51-58.