

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

Mai 2007

Dossier de synthèse documentaire rédigé par :

Claire Criton
Ingénieur de recherche CNRS
Docteur en médecine
claire.criton@inist.fr

Patricia Fener
Ingénieur de recherche CNRS
Docteur en médecine
patricia.fener@inist.fr

Remerciements Nous tenons à remercier celles qui nous ont aidées à la relecture de ce travail grâce à des échanges riches et conviviaux.

Hélène Fagherazzi-Pagel : Ingénieur de recherche CNRS, Docteur en médecine

Marie-Claude Prud'homme : Ingénieur de recherche CNRS, Docteur en médecine

Sommaire

Sommaire.....	- 2 -
Introduction.....	- 4 -
Initiation du traitement.....	- 5 -
Schémas thérapeutiques.....	- 7 -
Stratégies thérapeutiques en évaluation.....	- 10 -
Surveillance du patient traité.....	- 11 -
<i>Points essentiels</i>	<i>- 11 -</i>
<i>Chez la femme.....</i>	<i>- 12 -</i>
Echec thérapeutique.....	- 13 -
<i>Points essentiels</i>	<i>- 13 -</i>
<i>Chez la femme.....</i>	<i>- 14 -</i>
Résistance aux antirétroviraux.....	- 15 -
Concentration plasmatique des antirétroviraux.....	- 17 -
Complications des traitements antirétroviraux	- 19 -
<i>Points essentiels</i>	<i>- 19 -</i>
<i>Chez la femme.....</i>	<i>- 19 -</i>
Toxicité en fonction du type d'antirétroviral	- 20 -
Toxicité gastro-intestinale.....	- 20 -
Toxicité neurologique.....	- 20 -
Hépatotoxicité.....	- 21 -
Réactions allergiques.....	- 21 -
Lipodystrophie	- 22 -
Troubles métaboliques et cardiovasculaires.....	- 23 -
Risque cardiovasculaire.....	- 25 -
Atteinte mitochondriale.....	- 25 -
Anomalies osseuses.....	- 27 -

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

Lithiase rénale (calculs rénaux).....	- 27 -
Toxicité hématologique.....	- 27 -
Immunothérapie.....	- 29 -
Pronostic sous traitement.....	- 30 -
Médicaments en développement en 2006	- 31 -
Conclusion	- 32 -
Bibliographie	- 33 -

Introduction

Le traitement antirétroviral aurait une efficacité et des effets secondaires différents en fonction du sexe d'après quelques études encore peu nombreuses et parfois contradictoires.

Une méta-analyse récente s'est penchée sur 49 essais cliniques contrôlés et randomisés traitant de l'efficacité des antirétroviraux chez les adultes, publiés entre 1990 et 2000. Elle montre que la proportion de femmes dans ces études est de seulement 12,25% et que l'influence du sexe n'a été étudié que dans deux d'entre-elles (Gandhi, Aweeka *et al.* 2004 [45]) (Kremer and Sonnenberg-Schwan 2003 [51]).

L'intérêt de la communauté médicale s'est essentiellement centré sur la prise en charge des femmes enceintes et très peu sur la femme d'une façon générale. Si les essais cliniques confirment la sous-représentation des femmes, c'est que leur inclusion n'a été recommandée qu'en 1993, craignant que la grossesse et les variations hormonales ne provoquent des variations dans les résultats (2002 [4]).

Des études plus nombreuses et détaillées semblent nécessaires pour explorer les variabilités pharmacocinétiques et la pharmacodynamique des traitements antiviraux du sida en fonction du sexe.

Ce chapitre rappelle brièvement les grandes lignes du traitement de l'infection à VIH en mettant l'accent sur les spécificités de celui-ci chez la femme (Scarsi and Postelnick 2003 [72]) (Cohn 2003 [29]).

Il reprend les points forts du rapport français d'experts sur la prise en charge thérapeutique du VIH/sida (Yeni 2006 [12]) (Delfraissy 2004 [10]). Ces recommandations sont superposables aux recommandations américaines (2006 [8]).

Actuellement, l'objectif du traitement antirétroviral doit être de diminuer la mortalité et la morbidité grâce à une prévention et/ou à une restauration du déficit immunitaire induit par l'infection par le VIH.

Initiation du traitement

Le moment idéal pour débiter le traitement antirétroviral demeure une question sujette à des débats encore très controversés en fonction des pays (2005 [6]). En France, tous les deux ans, un rapport synthétise les dernières recommandations des experts (Yeni 2006 [12]) (Delfraissy 2004 [10]) mais la décision finale doit être examinée au cas par cas. Les points essentiels sont les suivants (Yeni 2006 [12]) (Delfraissy 2004 [10]) :

- Le but d'un premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable en 6 mois, et ceci de façon durable (inférieure à 50 copies/ml) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) et d'atteindre un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ (Yeni 2006 [12]) ;
- la prise en charge thérapeutique d'un patient doit toujours être individualisée en mettant en balance les bénéfices escomptés (restauration immunitaire et réduction des morbidités et de la mortalité induites par l'infection par le VIH) et les risques encourus (complications à long terme des traitements, en particulier les anomalies métaboliques, les lipodystrophies...). Il faudra également tenir compte de l'âge du patient, des co-morbidités et co-médications, d'un éventuel désir de grossesse chez la femme (Yeni 2006 [12]) (2005 [6]) (Delfraissy 2004 [10]) ;
- le taux de lymphocytes CD4 est le critère principal pour la mise en route d'un traitement antirétroviral (2005 [6]). Il n'y aurait pas de bénéfice à commencer un traitement quand le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 350/mm³ et que le patient est asymptomatique (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]). En revanche il serait indispensable de débiter un traitement avant que les lymphocytes CD4 descendent en dessous du seuil de 200 /mm³ ou de 15% des lymphocytes totaux du fait du risque d'infections opportunistes (Yeni 2006 [12]) (2004 [5]) (2005 [6]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]). Dans la plupart des cas la mise en route d'un traitement antirétroviral s'effectue chez des patients ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 350/mm³, et la moitié des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral sont vus à un stade avancé (stade sida ou lymphocytes CD4 < 200/mm³). Des arguments récents plaident en faveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral autour de 350 lymphocytes CD4/mm³ (Yeni 2006 [12]) ;
- la valeur de la charge virale reste un critère secondaire pour décider l'instauration d'un traitement mais reste un facteur pronostic péjoratif quand elle est supérieure à 100 000 copies quel que soit le taux de lymphocyte T CD4 (Yeni 2006 [12]) (Delfraissy 2004 [10]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) ;
- le traitement antirétroviral est toujours indiqué en cas d'infection par le VIH symptomatique (infection opportuniste majeure définissant le sida ou infection dite mineure de catégorie B, sévère ou récidivante (Yeni 2006 [12]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) ;
- les patients ayant une primo-infection symptomatique sévère (symptômes sévères et/ou durables, déficit immunitaire confirmé) doivent être traités (Yeni 2006 [12]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) ;

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

- pour assurer une bonne adhésion au traitement, l'information et une bonne compréhension des thérapeutiques et de leur intérêt par le patient sont indispensables. L'adhésion au traitement au cours des premiers mois suivant l'instauration du premier traitement antirétroviral conditionne la durabilité du succès thérapeutique (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) ;
- le risque relatif de mortalité chez les patients pris en charge à un stade avancé (lymphocytes CD4 inférieurs à 200/ mm³, stade sida, infection opportuniste majeure...) est très supérieur à celui des personnes traitées plus précocement. Une surveillance médicale renforcée pour ces patients est nécessaire (Delfraissy 2004 [10]) ;
- avant de débiter un traitement, un bilan clinique, immunologique, virologique et en particulier une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires est impératif (Delfraissy 2004 [10]) ;
- le choix des antirétroviraux doit être individualisé pour chaque patient (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) ;
- l'éventualité d'une grossesse à venir doit être prise en compte lors de la prescription du traitement antirétroviral initial, chez toute femme en âge de procréer, de manière à adapter au mieux ce traitement. Le sujet d'une grossesse future doit donc être abordé en consultation. L'éfavirenz sera alors contre-indiqué. La névirapine, l'association stavudine/ didanosine et l'association de trois inhibiteurs nucléosidiques seront également à éviter (Yeni 2006 [12]) (Delfraissy 2004 [10]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]).

Schémas thérapeutiques

Le traitement consiste de préférence en une trithérapie qui associe deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse associés soit à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit à un inhibiteur de protéase potentialisé par une faible dose de ritonavir (Yeni 2006 [12]) (Delfraissy 2004 [10]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) ;

Associations à utiliser préférentiellement (Yeni 2006 [12])

Trithérapie avec un inhibiteur de protéase (IP) (choisir un médicament dans chaque colonne)			commentaires
INTI	INTI	IP	
Abacavir Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Fosamprénavir/r Lopinavir/r Saquinavir/r	Abacavir + lamivudine : kivexa® Ténovir + emtricitabine : truvada® Zidovudine + lamivudine : combivir® Fosamprénavir/r : 700/100 mg x 2 Lopinavir/r : 400/100 mg x 2 Saquinavir/r : 1000/100 mg x 2
Trithérapie avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) (choisir un médicament dans chaque colonne)			commentaires
INTI	INTI	INNTI	
Abacavir Didanosine Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Efavirenz	L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité

Doses et principales précautions d'emploi des antirétroviraux en 2006 (Yeni 2006 [12])

Dénomination internationale commune	Doses habituelles chez l'adulte	Précaution d'emploi
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir Ziagen®	2 x 300 mg/j ou 1 x 600 mg/j	Risque de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir, imposant une vigilance particulière en début de traitement. Si hypersensibilité avérée ou suspectée, arrêt définitif de l'abacavir ; Sa réintroduction est formellement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	1 x 200 mg/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 1 x 400 mg/j < 60kg : 1 x 250 mg/j	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Surveillance de la lipase
Lamivudine Epivir®	2 x 150 mg/j ou 1 x 300 mg/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Stavudine Zerit®	≥ 60 kg : 2 x 40 mg/j < 60kg : 2 x 30 mg/j	Risque de neuropathie, de lipotrophie ; Pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral
Zidovudine Retrovir®	2 x 300 mg/j	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse		
Ténofovir Viread®	1 x 245 mg/j au cours du repas	Surveillance de la fonction rénale avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année, puis tous les 3 mois ; Le risque de néphrotoxicité à long terme (> 3 ans) ne peut être précisé actuellement ;
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz Sustiva®	1 x 600 mg/j au coucher	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement Risque d'éruption cutanée Inactif sur le VIH-2 et VIH-1 du groupe 0 ; Contre-indication chez la femme enceinte ou n'utilisant pas de contraception efficace.
Névirapine Viramune®	1 x 200 mg/j pendant 14 jours puis 2 x 200 mg/j	Inactif sur le VIH-2 et VIH-1 du groupe 0 ; Non recommandé si CD4>400mm ³ chez l'homme et >250mm ³ chez la femme en raison du risque de majoration du risque d'hépatotoxicité ; Surveillance des transaminases au cours des 18 premières semaines tous les 15 jours en raison du risque d'hépatite médicamenteuse ; Pas de traitement comprenant simultanément de l'abacavir et de la névirapine.

Dénomination internationale commune	Doses habituelles chez l'adulte	Précaution d'emploi
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir®	1 x 300/100 mg/j au cours des repas	Hyperbilinémie non conjuguée ; Troubles digestifs ; Interactions médicamenteuses multiples.
Indinavir/ritonavir Crivixan®/Norvir®	2 x 400/100 mg/j	Risque de colique néphrétique ; Nécessité d'une hydratation abondante, même en deux prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir ; Effet rétinéoïde-like (xérodermie, ongles incarnés).
Fosamprenavir/ritonavir Telzir®/Norvir®	2 x 700/100 mg/j	Risque de rash ; Troubles digestifs d'intensité modérée.
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	2 x 400/100 mg/j	Troubles digestifs fréquents habituellement d'intensité modérée ; Lipodystrophie ; Hypertriglycémie, parfois importante
Nelfinavir Viracept®	2 x 1250 mg/j	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle ; Diarrhée fréquente ; Nécessité absolue de prise au cours du repas.
Saquinavir HCG/ritonavir Invirase®/Norvir®	2 x 1000/100 mg/j	Troubles digestifs ; Lipodystrophie ; Dyslipidémie.
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir®	2 x 500/200 mg/j	Troubles digestifs ; Lipodystrophie ; Dyslipidémie ; Hyperglycémie ; Cytolyse hépatique ; Interactions médicamenteuses multiples
Inhibiteur de fusion		
Enfuvirtide Fuseon®	2x 90 mg/j en sous-cutané	Réactions au point d'injection ; Myalgies ; Pneumonies.

Stratégies thérapeutiques en évaluation

La stratégie du traitement intermittent peut paraître séduisante en raison des effets indésirables à long terme, du coût des traitements antirétroviraux et de la difficulté à obtenir une bonne observance thérapeutique dans le temps. Cependant son bénéfice en termes de diminution du risque de survenue des effets indésirables et toxiques n'a pas été clairement démontré (Pai, Lawrence *et al.* 2006 [68]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]).

Actuellement, la stratégie du traitement intermittent ne peut être recommandée en dehors d'essais thérapeutiques, en raison du risque, encore mal évalué, de développement de résistances lors des interruptions (Yeni 2006 [12]) (Viget and Yazdanpanah 2006 [77]) (Danel, Moh *et al.* 2006 [33]) (El-Sadr, Lundgren *et al.* 2006 [36]).

Surveillance du patient traité

Les recommandations françaises sont issues du rapport Yeni (Yeni 2006 [12]), rédigé par un comité d'experts.

Points essentiels

- Le patient sera revu 8 à 15 jours après le début du traitement, puis au bout de 1 mois, 2 mois si des difficultés sont apparues, et trois mois (Chirouze and Hoen 2006 [25]). A chacune de ces consultations, la tolérance clinique et biologique sera évaluée. En cas de succès immunovirologique du traitement, il est recommandé de prévoir une consultation tous les 3 à 4 mois pour une surveillance clinique et biologique (lymphocytes CD4, charge virale plasmatique, bilan de tolérance et bilan métabolique) (Chirouze and Hoen 2006 [25]) ;
- chez les patients en succès immunovirologique, le traitement ne devra pas être interrompu ou modifié sans raison dûment validée. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4 (Delfraissy 2004 [10]) ;
- la prévention de l'échec thérapeutique doit être une priorité. En 2003, plus de 65% des patients traités étaient en succès immunovirologique (charge virale indétectable) (Delfraissy 2004 [10]) ;
- L'observance du premier traitement évalué après 6 mois de traitement antirétroviral, constitue le meilleur facteur prédictif de succès thérapeutique prolongé (Delfraissy 2004 [10]) ;
- la charge virale plasmatique doit diminuer d'au moins 1 log du nombre de copies/ml (soit une réduction d'un facteur 10) après 1 mois de traitement, et devenir « indétectable », en pratique moins de 400 copies/ml entre le troisième et au plus tard, le sixième mois de traitement. Un traitement antirétroviral efficace entraîne également une remontée progressive des lymphocytes CD4, remontée plus lente chez les patients âgés et/ou dont l'immunodépression a évolué de manière prolongée avant le traitement (Chirouze and Hoen 2006 [25]) (Yeni 2006 [12]) ;
- il est recommandé de changer de traitement chaque fois que l'effet indésirable est considéré comme sévère ou pouvant à terme entraîner une gêne significative pour le patient ou une mauvaise observance. Chaque fois que possible, on privilégiera une substitution simple par un produit de la même classe. Mais certains effets indésirables ne nécessitent pas obligatoirement l'arrêt du produit présumé responsable. Par exemple, on peut proposer une réduction de posologie, pour les IP renforcés par le ritonavir (Yeni 2006 [12]).

Chez la femme

- un examen gynécologique complet annuel avec frottis cervical et, si possible, colposcopie est recommandé chez toute femme séropositive quels que soient son âge et son traitement antirétroviral. Il peut être réalisé en cabinet médical ou à l'hôpital. Une attention particulière doit être portée aux femmes d'origine africaine qui ont tendance à se faire moins bien suivre médicalement (Delfraissy 2004 [10]) ;
- l'efficacité du traitement serait dans certaines études indépendante du sexe du patient (Clark and Squires 2005 [28]), alors que d'autres études tendent à montrer une plus grande efficacité des antirétroviraux chez la femme (Gandhi, Aweeka *et al.* 2004 [45]) qui pourrait s'expliquer par des spécificités pharmacocinétiques propres à ces médicaments chez celle-ci ;
- la réponse immunologique avec suppression de la charge virale serait obtenue plus rapidement et de façon plus durable chez la femme sous traitement HAART (Highly active antiretroviral therapy) (Gandhi, Aweeka *et al.* 2004 [45]) (Moore, Mocroft *et al.* 2001 [61]), bien qu'une réanalyse des mêmes auteurs conclue à une différence peu significative (Moore, Kirk *et al.* 2003 [60]) (Gandhi, Aweeka *et al.* 2004 [45]) ;
- l'évolution vers un sida avéré (stade sida) et donc la mort serait plus lente (Perez-Hoyos, del Amo *et al.* 2003 [69]) et le risque de progression vers le stade sida plus faible chez les femmes sous HAART (Currier, Spino *et al.* 2000 [32]) (Gandhi, Aweeka *et al.* 2004 [45]).

Echec thérapeutique

Points essentiels

- On parle d'échec thérapeutique soit en cas d'échec virologique (réplication virale persistante sous traitement), soit en cas d'échec immunologique (persistance d'un déficit immunitaire), soit en cas d'échec clinique qui associe habituellement un échec virologique et une détérioration immunitaire (Delfraissy 2004 [10]) ;
- on classe l'échec virologique en fonction du niveau de charge virale : échec virologique minime pour une charge virale inférieure à 5 000 copies/ml, échec virologique modéré pour une charge virale comprise entre 5 000 et 30 000 copies/ml, échec virologique majeur pour une charge virale supérieure à 30 000 copies/ml (Delfraissy 2004 [10]) ;
- l'échec virologique est d'origine multifactorielle et le plus souvent évolutif dans le temps. Au début d'un traitement, c'est le plus souvent un défaut d'observance qui conduit à la persistance d'une réplication virale, puis s'installent progressivement des mutations de résistance qui vont ultérieurement réduire l'efficacité antivirale des molécules (Delfraissy 2004 [10]) ;
- on parle d'échec immunologique en l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Il survient plus fréquemment chez les patients dont le taux de lymphocytes CD4 était initialement bas. Il peut s'accompagner d'un succès virologique (charge virale indétectable) ou d'un échec virologique. C'est dans cette situation où les lymphocytes CD4 restent inférieurs à 200/mm³, qu'un traitement par l'interleukine-2 peut apporter un bénéfice immunologique (Delfraissy 2004 [10]) ;
- on parle d'échec clinique lors de la survenue de manifestations cliniques, témoin de la progression de la maladie (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs). Habituellement, cet échec clinique s'accompagne d'un échec immunovirologique (lymphocytes CD4 effondrés et charge virale élevée). Cependant, un lymphome ou une maladie de Hodgkin, une maladie de Kaposi peuvent survenir chez un patient bien contrôlé au plan virologique et dont le niveau immunitaire est satisfaisant (lymphocytes CD4 > 300/mm³) (Delfraissy 2004 [10]) ;
- d'après la base française de données hospitalières sur l'infection à VIH, 5 % des patients traités sont en situation d'échec thérapeutique sévère, défini par une charge virale > 30 000 copies/ml et des lymphocytes CD4 < 200/mm³ parmi les 33 200 patients sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois (Delfraissy 2004 [10]) ;
- chez les patients débutant un premier traitement antirétroviral, l'échec virologique n'est pratiquement jamais lié à une résistance primaire du virus. La persistance d'une charge virale détectable au-dessus de 400 copies/ml au-delà de 3 mois, ou le rebond de celle-ci après une période d'indétectabilité résulte, le plus souvent, d'une

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

concentration inefficace des antirétroviraux ou d'une puissance insuffisante du traitement (Delfraissy 2004 [10]) ;

- chez les patients pour lesquels la succession de traitements n'a pas été efficace ou seulement très partiellement, les mutations de résistance du virus aux molécules antirétrovirales jouent un rôle prépondérant dans l'échec thérapeutique. La probabilité de sélection de virus résistants sous traitement dépend du niveau de la réplication virale, de sa durée d'évolution et du type de molécules antirétrovirales utilisées (Delfraissy 2004 [10]) ;
- la caractérisation de l'échec (histoire clinique et thérapeutique, tests génotypiques de résistance, mesure des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux) est une étape essentielle pour le choix des nouveaux traitements (Delfraissy 2004 [10]) ;
- il n'est pas recommandé d'interrompre les traitements chez les patients très immunodéprimés lorsqu'il n'y a pas d'alternative possible. Une thérapie antirétrovirale sera maintenue même en présence de nombreuses mutations de résistance. Les interruptions de traitement chez ces patients sont délétères (Delfraissy 2004 [10]).

Chez la femme

Ippothes (Initiative Pratique Pour l'Observance THÉrapeutique dans le Sida) est la première étude sur les femmes séropositives en France (2002 [3]). Il a été réalisé une première enquête en 1999 montrant une moins bonne adhésion aux traitements des femmes par rapport aux hommes (56% et 69% de bonne observance respectivement). En 2002, une nouvelle enquête a permis d'identifier les raisons de cette différence. Chez les femmes en France, la vulnérabilité socioéconomique et les situations de précarité en sont les causes principales :

- absence de logement stable ;
- faible niveau de revenus ;
- absence de travail ;
- état dépressif ;
- tabagisme, alcoolisme, toxicomanie ;
- fait d'avoir plusieurs enfants.

Lorsque les femmes cumulent plus de deux situations de vulnérabilité citées ci-dessus, le risque de mauvais suivi du traitement est multiplié par quatre.

La moins bonne observance thérapeutique chez la femme semble expliquer le plus fort taux de rebond de la charge virale sous traitement chez celle-ci (Kuyper, Wood *et al.* 2004 [53]).

Résistance aux antirétroviraux

Chez les personnes infectées, le VIH existe sous deux formes, un virion libre contenant un génome d'ARN et un provirus composé d'ADN intégré en permanence aux chromosomes de son hôte. Ce virus possède une transcriptase inverse capable de produire une copie d'ADN à partir de l'ARN viral. Chez les personnes non traitées, la forme libre du virus est constituée de un millier à 1 million de virions par millilitre de plasma. Le cycle de réplication moyen du VIH est de deux à trois jours, et la quantité produite chez un individu peut atteindre 10 milliards de virions par jour.

Quatre facteurs peuvent provoquer la résistance du virus aux médicaments antirétroviraux :

- la pression sélective des médicaments;
- le taux élevé de réplication virale ;
- les fréquentes mutations génétiques du VIH;
- la persistance de provirus dans les cellules de l'hôte.

La transcriptase inverse du VIH est une enzyme peu fiable et, en moyenne, elle est la cause d'une erreur mutationnelle à chaque cycle de réplication. Ce taux élevé d'erreurs de transcription entraîne rapidement une diversité génétique dans la population de virions qui s'est développée chez une personne ; ces virions avec une grande diversité génétique sont connus sous le nom de «quasi-espèces » (2001 [2]).

La résistance survient quand une concentration normale de médicaments n'arrive plus à bloquer la réplication du VIH. Les médicaments antirétroviraux disponibles aujourd'hui inhibent la réplication du VIH en bloquant l'activité de deux enzymes virales, soit de la transcriptase inverse, soit de la protéase, (2001 [2]), soit de la gp41, une protéine transmembranaire d'enveloppe du VIH (inhibiteur de fusion) (Delfraissy 2002 [9]).

Les mutations diminuent la sensibilité aux antirétroviraux par des mécanismes différents selon les classes et même selon l'antirétroviral dans une même classe.

La résistance est habituellement le résultat de mutations dans l'enzyme virale qui permettent à celle-ci de jouer son rôle même en présence de médicaments. Les souches virales qui portent des mutations de résistance sont sélectionnées lorsque le virus se réplique en présence de médicaments (2001 [2]).

Plusieurs des mutations responsables de résistance sont maintenant connues. On peut généralement prédire quelles mutations surviendront après l'usage d'un médicament particulier. Par exemple, lorsque la résistance apparaît après l'usage de la lamivudine, on trouve généralement une mutation qui a remplacé l'acide aminé méthionine (Tramarin, M *et al.* [76]) par la valine (V) à la position 184 de la transcriptase inverse. Les mutations qui surviennent durant le traitement causent, en général, une résistance à des médicaments en usage. Parfois, ces résistances n'influencent pas l'activité des autres médicaments. Toutefois, certaines autres mutations peuvent être responsables d'une résistance croisée qui diminue

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

l'activité de plusieurs médicaments d'une même classe ; par exemple, le remplacement de la lysine (K) par l'asparagine (Tiembre, Dagnan *et al.* [74]) à la position 103 de la transcriptase inverse entraîne une résistance aux trois inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (2001 [2]).

Il existe actuellement deux méthodes pour évaluer la résistance, les tests génotypiques et les tests phénotypiques.

Les tests génotypiques détectent les mutations présentes dans les gènes ciblés par les médicaments (transcriptase inverse, protéase, et gp41). Ces tests sont réalisés par séquençage des gènes entiers ou par l'utilisation de sondes moléculaires particulières pour certains gènes. Ces tests sont interprétés grâce à des algorithmes.

Les tests phénotypiques mesurent la capacité du virus à croître en présence de quantités échelonnées de médicaments *in vitro* (2001 [2]).

Une des évolutions actuelle est d'intégrer les résultats des tests de résistance à ceux des dosages des concentrations plasmatiques en utilisant un quotient inhibiteur. L'utilisation de ce nouveau concept en pratique clinique paraît encore limitée, car on ne connaît pas à l'heure actuelle la valeur du quotient à atteindre pour obtenir une réponse virologique à long terme (Delfraissy 2004 [10]).

Environ 80 % des patients en échec thérapeutique sont porteurs de virus résistants à au moins un antirétroviral (Tamalet, Fantini *et al.* 2003 [73]) (Delfraissy 2004 [10]).

Il est important de retenir que (Delfraissy 2002 [9]) :

- la prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement au-dessous du seuil de détection ;
- les tests de résistance sont des éléments importants pour l'aide à la décision thérapeutique. Le choix des antirétroviraux dans un traitement de relais nécessite une concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues ;
- l'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance évolue régulièrement. Il est conseillé de consulter le site web « <http://www.hivfrenchresistance.org> » qui contient les dernières mises à jour.

Actuellement, le groupe d'experts (Yeni 2006 [12]) (Delfraissy 2002 [9]) recommande :

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données ;
- de réaliser un test génotypique de résistance en cas d'échec thérapeutique et en cas de primo-infection ;
- de réaliser les tests de résistance génotypiques en cas d'échec virologique alors que le patient est sous traitement antirétroviral ;
- de ne pas prescrire les tests phénotypiques de résistance ; ils n'ont pas démontré leur intérêt en pratique clinique et sont pour le moment longs et coûteux à effectuer.

Concentration plasmatique des antirétroviraux

Il existe une forte corrélation entre les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et l'efficacité antivirale de ces médicaments et/ou leur tolérance. Or il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique des antirétroviraux. Ces différences sont dues à de nombreux facteurs tels que l'absorption digestive, la distribution tissulaire, le métabolisme et l'excrétion du médicament, et rendent difficile la prédiction fiable de la concentration plasmatique qui sera obtenue à la posologie usuelle.

On peut définir pour de nombreux antirétroviraux, une zone de concentration plasmatique dite "thérapeutique". Des concentrations plasmatiques trop élevées peuvent entraîner des intolérances et l'apparition d'effets indésirables. A l'inverse, des concentrations plasmatiques trop faibles sont à l'origine d'apparition de mutation de résistance et, à terme, d'un échec thérapeutique. Grâce au dosage de la concentration plasmatique, le médecin prescripteur pourra adapter le traitement à chaque patient et évaluer l'impact des associations médicamenteuses (Garraffo and Lavrut 2004 [11]).

La réalisation d'un dosage précoce est recommandée dans les cas suivants (Delfraissy 2004 [10]):

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue entre un inhibiteur de protéase (Chan, Cheung *et al.* [24]) et un inhibiteur non nucléosidique (INN), et dans les multithérapies complexes comportant plusieurs IP associés avec ou sans INN ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases et chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ;
- chez le sujet âgé, en particulier s'il présente des signes de diminution de la fonction hépatique ou rénale ;
- chez les patients ayant des poids extrêmes ;
- chez la femme enceinte (la pharmacocinétique d'un inhibiteur de protéase peut être modifiée durant le premier trimestre) ;
- en cas d'infections opportunistes traitées par des molécules avec lesquelles des interactions sont prévisibles (rifampicine, rifabutine...) ;
- lors de la prescription de schémas posologiques simplifiés pour favoriser l'observance (par exemple administration en une prise par jour) ;
- en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la charge virale est non optimale ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable ;
- en cas d'échec virologique durable, ou chez les patients prétraités et susceptibles d'être infectés par des virus multirésistants, la réalisation d'un dosage systématique permet d'augmenter la posologie afin d'atteindre une concentration

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

résiduelle dans la zone la plus élevée des fourchettes thérapeutiques et d'augmenter le quotient inhibiteur ;

- devant une toxicité aiguë.

Complications des traitements antirétroviraux

Points essentiels

- les antirétroviraux peuvent entraîner des effets indésirables à moyen et long terme. Les plus connus sont notamment le syndrome lipodystrophique et les anomalies glucido-lipidiques ;
- les effets indésirables sont variables en fonction des classes thérapeutiques utilisées et selon les molécules de la même classe ;
- la toxicité mitochondriale induite par les inhibiteurs nucléosidiques est encore souvent méconnue. Elle se traduit par des myopathies, des neuropathies périphériques, une fatigue, des troubles digestifs et une hyperlactatémie. Les lactates seront dosés en présence de signes cliniques, même mineurs ;
- les effets secondaires peuvent compromettre l'adhésion au traitement et être à l'origine de mutations de résistance et/ou d'échecs virologiques ;
- les complications des antirétroviraux ont des conséquences sur la qualité de vie et parfois sur la survie ;
- ces complications amènent à prendre en compte dans les choix thérapeutiques les antécédents métaboliques du patient et ses facteurs de risque cardiovasculaires. La décision de mise sous traitement se fait sur une analyse individualisée de la balance bénéfique/risque ;
- au début du traitement, un bilan des risques cardiovasculaires doit être fait et il doit être répété tous les six mois ;
- les principaux moyens pour réduire les risques cardiovasculaires sont l'arrêt du tabac, le contrôle du surpoids, les mesures diététiques, l'exercice physique, le traitement du diabète, des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle, enfin la prévention médicamenteuse du risque thrombotique ;
- en présence d'une lipo-atrophie (fonte adipeuse), le traitement ne sera pas interrompu sauf lorsque l'efficacité virologique est compromise. Pour les patients atteints d'atrophie grasseuse du visage, il faut proposer, à ceux qui le souhaitent, une intervention réparatrice du visage (autogreffe de tissu adipeux, produit de comblement) ; en cas de lipo-hypertrophie (hypertrophie adipeuse), l'inhibiteur de protéase sera remplacé, lorsque cela est possible, par un inhibiteur nucléosidique ou non nucléosidique.

Chez la femme

Les femmes sous traitement antirétroviral présenteraient des effets secondaires plus fréquents et plus sévères que les hommes (Clark and Squires 2005 [28]) (Gandhi, Aweeka *et*

al. 2004 [45]) (Clark 2005 [27]). Ceux-ci entraîneraient plus fréquemment une modification de traitement chez les femmes (Dieleman, Jambroes *et al.* 2002 [34]).

Toxicité en fonction du type d'antirétroviral

Donneraient plus d'effets secondaires chez la femme :

- les inhibiteurs de protéase (Bonfanti, Valsecchi *et al.* 2000 [17]) ;
- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Moore, Fortgang *et al.* 1996 [63]) (Currier, Spino *et al.* 2000 [32]). Un taux élevé de la phosphorylation en métabolites actifs pourrait expliquer cette toxicité ;
- la névirapine (Bersoff-Matcha, Miller *et al.* 2001 [16]) (Antinori, Baldini *et al.* 2001 [14]).

Toxicité gastro-intestinale

Les effets indésirables les plus fréquents des antirétroviraux sont les manifestations gastro-intestinales telles que la perte d'appétit, la diarrhée, les nausées et les vomissements. Des douleurs abdominales, un météorisme et une constipation peuvent également se rencontrer.

Ces complications surviennent en général dès le début du traitement et concernent presque tous les antirétroviraux, mais plus particulièrement les inhibiteurs de protéase. Ils se résolvent souvent spontanément après 4 à 6 semaines de traitement (2005 [6]).

Ces symptômes ont un impact important sur la qualité de vie, mais peuvent aussi entraîner une perte de poids ou une déshydratation. Ils sont susceptibles également de faire varier les concentrations plasmatiques des médicaments (2005 [6]).

Le ritonavir entraînerait des manifestations gastro-intestinales et neurologiques, dues à des concentrations plasmatiques plus élevées à dose égale, chez la femme que chez l'homme (Gatti, Di Biagio *et al.* 1999 [46]).

Toxicité neurologique

Polyneuropathie périphérique

La polyneuropathie périphérique survient principalement avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, comme la zalcitabine, la didanosine ou la stavudine. Elle se manifeste habituellement par une paralysie sensorimotrice, symétrique et distale. Les patients se plaignent de paresthésies et de douleurs au niveau des mains et des pieds, parfois de dysesthésies. Ces symptômes apparaissent progressivement après plusieurs mois de traitement.

Comme il n'y a pas de traitement spécifique, il est important que le diagnostic soit précoce et l'antiviral en cause abandonné (2005 [6]).

L'incidence des neuropathies serait plus élevée chez la femme (Dieleman, Jambroes *et al.* 2002 [34]) (Gatti, Di Biagio *et al.* 1999 [46]) (Lucas, Chaisson *et al.* 1999 [57]).

Autres troubles neurologiques

L'éfavirenz entraîne chez environ 40% des patients des effets indésirables tels que des vertiges, une insomnie, des modifications de l'humeur et un état dépressif. Une dépersonnalisation, un délire paranoïaque, un syndrome confusionnel et même des idées suicidaires sont possibles. Ces symptômes surviennent en général au tout début du traitement et sont spontanément résolutifs (2005 [6]).

Les traitements par lamivudine ou abacavir peuvent être à l'origine, dans de rares cas, d'état dépressif, d'insomnies et même d'un syndrome psychotique (2005 [6]).

Hépatotoxicité

Toutes les classes d'antirétroviraux peuvent induire une hépatotoxicité (Kontorinis and Dieterich 2003 [50]). Le plus souvent il s'agit d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques (transaminases) totalement réversible et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. Mais certains médicaments comme la névirapine (Ritchie, Haas *et al.* 2006 [71]) ou le ritonavir sont à l'origine d'hépatites aiguës sévères évoluant rapidement vers l'insuffisance hépatique fatale (2005 [6]) (Nunez and Soriano 2005 [67]). Les mécanismes impliqués dans cette toxicité seraient multiples : toxicité directe du médicament, coinfection par le virus de l'hépatite B ou C, toxicité mitochondriale, réaction d'hypersensibilité (Nunez and Soriano 2005 [67]) (2005 [6]).

Le risque hépatotoxique de la névirapine est trois fois plus important chez la femme que chez l'homme et il est 12 fois plus important chez la femme qui a un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ que chez la femme dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 250 cellules/mm³ (2005 [6]) (Baylor and Johann-Liang 2004 [15]) (2005 [7]) (Kress 2005 [52]) (Martin-Carbonero, Nunez *et al.* 2003 [59]).

Réactions allergiques

Les réactions allergiques sont fréquentes pendant les traitements par antirétroviraux. Elles peuvent survenir avec tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (Floridia, Bucciardini *et al.* 2004 [41]), mais aussi avec l'abacavir (inhibiteur nucléosidique) et l'amprénavir (inhibiteur de protéase) (2005 [6]).

Il s'agit d'une réaction systémique réversible commençant habituellement la 2^{ème} ou la 3^{ème} semaine de traitement (Easterbrook, Waters *et al.* 2003 [35]). Elle se présente habituellement sous forme d'un rash érythémateux, maculopapuleux, prurigineux et confluent. Myalgies, asthénie et ulcérations muqueuses peuvent faire partie des symptômes. La poursuite du traitement dépendra de l'intensité des symptômes (2005 [6]).

Les femmes sont plus souvent et plus sévèrement touchées que les hommes par ce type de complications (2005 [6]) (Bersoff-Matcha, Miller *et al.* 2001 [16]).

Le syndrome de Stevens Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont deux formes cliniques sévères de ce type de réaction cutanée et toucheraient, elles aussi, plus volontiers les femmes (Fagot, Mockenhaupt *et al.* 2001 [38]) (2005 [7]).

L'abacavir peut entraîner des réactions d'hypersensibilité potentiellement graves, si elles ne sont pas diagnostiquées à temps. Le rash cutané est en général discret voire inexistant, contrairement à celui survenant sous névirapine ou éfavirenz. Les symptômes associent fièvre, malaise général, nausées, vomissements ou diarrhée et douleurs abdominales, rendant difficile le diagnostic différentiel avec une infection intercurrente. Ce type de réaction survient chez 5 à 10% des patients et impose l'arrêt du médicament. Si le traitement est interrompu à temps, le syndrome est entièrement réversible (2005 [6]) (Chirouze, Hustache-Mathieu *et al.* 2004 [26]).

Lipodystrophie

Les anomalies regroupées sous le terme de lipodystrophie associent :

- une fonte adipeuse ou lipo-atrophie située plus volontiers au niveau des membres avec visualisation anormale des muscles et des veines périphériques, des fesses et du visage (aspect émacié caractéristique) ;
- une accumulation du tissu adipeux sous-cutané ou lipo-hypertrophie essentiellement au niveau du tronc : abdomen, partie supérieure du cou, du dos en « bosse de bison », augmentation du volume des seins.

Chez les femmes, cette accumulation peut s'observer dans le tissu périviscéral intra-abdominal induisant parfois des troubles fonctionnels digestifs. Il existe alors une augmentation du rapport entre le tissu adipeux abdominal profond et le tissu adipeux sous-cutané.

Les deux formes peuvent s'observer de manière isolée ou coexister chez une même personne.

Une étude cas-témoin internationale, en 2001 a défini des critères consensuels de lipodystrophie. Cette définition prend en compte le sexe, l'âge, le statut clinique, l'ancienneté de l'infection par le VIH, le rapport taille/hanche, le taux de HDL-cholestérol, le trou anionique, le rapport graisse viscérale sur graisse sous-cutanée, le rapport graisse du tronc sur graisse des membres et le pourcentage de graisse des jambes.

L'évaluation précise de la prévalence et de l'incidence des différentes formes de lipodystrophie est difficile du fait d'une absence d'homogénéité dans les études.

Les principales études transversales révèlent une prévalence variant de 30 à 62 % pour la présence d'au moins une manifestation de lipodystrophie, de 22 à 38 % pour la prévalence d'au moins un signe de lipo-atrophie et de 18 à 45 % pour la prévalence de l'hypertrophie tronculaire. Cette dernière serait plus importante chez les femmes.

Les facteurs de risque de la lipodystrophie sont l'âge, le sexe féminin, l'ancienneté et la sévérité de l'infection par le VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux. Certains traitements, comme la stavudine ou les inhibiteurs de protéase, sont à l'origine d'un risque plus élevé de survenue d'une lipodystrophie (Galli, Veglia *et al.* 2003 [44]).

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

La lipodystrophie est probablement la conséquence de l'effet synergique de plusieurs classes médicamenteuses car certains inhibiteurs de protéase inhibent la différenciation adipocytaire et induisent une résistance à l'insuline alors que certains inhibiteurs nucléosidiques induisent une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes. La différence de sensibilité des adipocytes périphériques et centraux à ces molécules pourrait expliquer en partie la redistribution des graisses en sachant que d'autres mécanismes sont probablement en cause.

La surveillance du poids, la mesure du tour de taille et du tour de hanches, ainsi que du tour de poitrine chez la femme, sont essentiels pour l'évaluer.

La prise en charge de l'hypertrophie tronculaire passe par le conseil de règles hygiéno-diététiques (régime pauvre en sucres rapides et en graisses animales et pratique d'exercice physique, la substitution des inhibiteurs de protéase par la névirapine ou l'abacavir, la chirurgie plastique (lipo-aspiration, plastie mammaire de réduction, plastie abdominale, dermolipectomie).

Pour la lipoatrophie, on substituera la d4T par l'abacavir, le ténofovir ou de la FTC.

En présence d'une lipoatrophie, le changement thérapeutique vers un traitement sans inhibiteur nucléosidique ou du moins sans analogue de la thymine (stavudine et zidovudine) permet une récupération partielle de la masse grasseuse (Chirouze and Hoen 2006 [25]).

Des interventions réparatrices sont possibles dans la prise en charge des lipoatrophies du visage. Des techniques de comblement par New Fill (produit de comblement remboursé par l'assurance maladie depuis 2005 dans cette indication) sont possibles (Chirouze and Hoen 2006 [25]). L'auto-injection de tissu adipeux sous-cutané prélevé sur l'abdomen donne également de bons résultats mais nécessite une intervention chirurgicale.

La coinfection VIH/hépatite C et le fait d'être une femme seraient deux facteurs de risque particulièrement importants de développer une lipodystrophie au cours du traitement antirétroviral (Galli, Cozzi-Lepri *et al.* 2002 [42]).

Une étude de 2003 montre que sur 2258 patients séropositifs, 29,5% des hommes étaient atteints d'altération du tissu adipeux alors que 41,9% des femmes en présentaient (Galli, Veglia *et al.* 2003 [44]). De plus, la lipodystrophie chez la femme présentait un caractère plus complexe et polymorphique que chez l'homme (aspect androïde avec adiposité tronculaire et mammaire, lipoatrophie des bras et de la région fessière, atrophie mammaire dans un second temps) (Chirouze and Hoen 2006 [25]). Aucune cause n'a été retrouvée jusqu'à présent, mais l'étude des mécanismes hormonaux pourrait apporter un éclairage nouveau (Galli, Veglia *et al.* 2003 [44]) (Galli, Ridolfo *et al.* 2003 [43]).

Troubles métaboliques et cardiovasculaires

Les anomalies métaboliques associées aux antirétroviraux sont importantes à considérer du fait de leur fréquence, de leur sévérité et des risques cardiovasculaires à long terme. Elles concernent le métabolisme des glucides et/ou des lipides : diminution de la tolérance au glucose, hyperinsulinisme, diabète, insulino-résistance. Elles sont souvent associées aux anomalies de répartition des graisses, réalisant un syndrome métabolique.

Anomalie du métabolisme glucidique

Le diagnostic repose sur la mesure de la glycémie et de l'insulinémie à jeun.

Il est maintenant établi que les inhibiteurs de protéase induisent une insulino-résistance.

Le traitement comprend une diminution des apports caloriques en cas de surpoids, de la consommation de sucres rapides et d'acides gras saturés et l'augmentation de la consommation de fibres. L'exercice physique n'a d'effet sur le métabolisme glucidique que s'il est régulier (30 minutes par jour) mais il a de toute façon un rôle bénéfique sur le risque cardiovasculaire. Le tabac doit être proscrit. L'hypertension artérielle doit absolument être contrôlée.

Les nouveaux médicaments hypoglycémisants, ou insulino-sensibilisateurs, tels que la rosiglitazone et la pioglitazone, semblent prometteurs.

Après 1 et 3 ans de traitement, le risque de diabète augmente respectivement de 4 à 9% chez les hommes, et de 2 à 11% chez les femmes (Chirouze and Hoen 2006 [25]).

Anomalies du métabolisme lipidique

La dyslipidémie est une complication fréquente des traitements antirétroviraux (Grover, Coupal *et al.* 2005 [47]).

L'hyperlipidémie est plus fréquente chez les patients ayant une obésité tronculaire.

Certains IP induisent une hypertriglycéridémie, par augmentation de la production hépatique de VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et diminution de leur clairance périphérique (action sur la lipoprotéine lipase). L'hypercholestérolémie est moins bien expliquée.

Dans la cohorte française APROCO, après 1 puis 3 ans de traitement comportant un inhibiteur de protéase, la prévalence de l'hypertriglycéridémie augmente de 26 à 36% chez les hommes et de 20 à 25% chez les femmes ; la prévalence de l'hypercholestérolémie est élevée dans les deux groupes, entre 55 et 60 % (Chirouze and Hoen 2006 [25]).

Le diagnostic comporte un dosage du cholestérol total et des triglycérides. Ce bilan doit être réalisé avant toute proposition thérapeutique puis au moins 1 fois par an. Si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, le bilan comprendra une mesure du HDL et du LDL-cholestérol.

Le traitement commencera toujours par des conseils d'hygiène de vie, notamment l'arrêt du tabac. L'activité physique doit être encouragée, le poids surveillé, la consommation de boissons alcoolisées limitée ainsi que l'apport glucidolipidique, surtout s'il existe une hypertriglycéridémie. L'exercice physique régulier chez les patients infectés par le VIH améliorerait les paramètres métaboliques (glycémie et anomalies lipidiques) et réduirait les signes de lipodystrophie.

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

Le traitement médicamenteux comprend les hypolipémiants : statine en cas d'augmentation isolée ou combinée du LDL-cholestérol, fibrates en cas d'hypertriglycéridémie isolée.

Le traitement par statine devra faire l'objet d'une surveillance du fait de l'interaction des statines avec le cytochrome P450 3A4 et du risque d'interactions médicamenteuses potentiellement mortelles avec les antiprotéases (inhibition du CYP450 3A4). Seules la pravastatine et la fluvastatine sont recommandées en débutant à faible dose. L'atorvastatine à faible dose peut être utilisée avec précaution.

La substitution du ritonavir ou de l'indinavir par l'amprénavir, le nelfinavir ou la névirapine semble améliorer le profil lipidique.

Risque cardiovasculaire

L'incidence de l'hypertension artérielle est estimée à 21 % chez les patients sous HAART contre 13 % chez les patients infectés par le VIH sans HAART.

Il est nécessaire de traiter l'hypertension artérielle des patients infectés par le VIH selon les mêmes recommandations que dans la population générale.

La durée d'exposition au traitement antirétroviral, et en particulier aux antiprotéases, est responsable du sur-risque cardiovasculaire, entraînant une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde.

La prise en charge doit comporter une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires connus : tabagisme, hypertension artérielle, obésité, diabète, antécédents familiaux précoces de coronaropathie. Ce dépistage doit conduire à une prévention active, médicamenteuse (aspirine, hypolipémiants, antihypertenseurs) et hygiénodététique.

Pour certains auteurs, le risque d'infarctus du myocarde associé au traitement antirétroviral semble identique chez l'homme et chez la femme (Currier and Havlir 2005 [31]).

Pour d'autres, les femmes auraient un risque moindre d'hyperlipidémie sous traitement HAART que les hommes qui présentent une élévation du taux de cholestérol total, du cholestérol LDL, des triglycérides plus élevée et par conséquent un risque athérogène plus grand sans pour autant qu'une augmentation du risque cardiovasculaire ait pu être démontrée (Leitner, Pernerstorfer-Schoen *et al.* 2005 [55]) (Neumann, Woiwod *et al.* 2004 [65]).

Atteinte mitochondriale

La toxicité mitochondriale se traduit au stade avancé par une acidose lactique, complication rare mais mettant en jeu le pronostic vital.

Le mécanisme principal proposé est l'inhibition de l'ADN polymérase gamma par les IN avec dysfonctionnement mitochondrial. Cette inhibition induit une altération de la production d'ATP, de la régulation de la production de radicaux libres et des mécanismes d'apoptose. Tous les IN ne présentent pas le même potentiel de toxicité mitochondriale (que ce soit *in vitro* ou *in vivo*) et la zalcitabine, la stavudine et la didanosine sont le plus souvent incriminés.

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

L'association à de l'hydroxyurée majore la toxicité mitochondriale des IN ainsi que l'association ribavirine-didanosine.

Les manifestations cliniques liées à ces atteintes mitochondriales peuvent être l'apparition d'une myopathie (plus souvent associée à l'AZT), une neuropathie périphérique (zalcitabine, stavudine, didanosine) ou une pancréatite (plus particulièrement avec la didanosine ou la stavudine).

L'augmentation de la production du lactate ne suffit pas à elle seule à expliquer l'acidose lactique car le lactate est normalement métabolisé par le foie. Il faut donc qu'il y ait une altération importante des hépatocytes pour provoquer cette augmentation anormale du taux de lactate dans le plasma.

Une stéatose microvésiculaire avec hépatomégalie est retrouvée lorsque l'oxydation anormale des acides gras libres entraîne une accumulation de graisses dans les cellules hépatiques.

Le tableau clinique de l'acidose lactique comprend souvent des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées...) conduisant rapidement à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillances multiviscérales (cardiaque, rénale, hépatique ou neurologique...). Dans ces acidoses lactiques sévères, la valeur du taux de lactate (mesure artérielle) se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,35.

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

Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement antirétroviral et le transfert en soins intensifs pour un traitement symptomatique. Après normalisation clinique et biologique, la réintroduction des antirétroviraux peut être envisagée en utilisant de préférence les nucléosidiques potentiellement moins inducteurs de toxicité mitochondriale ou éventuellement un traitement sans inhibiteur nucléosidique.

Le dosage systématique du lactate dans le suivi des patients infectés par le VIH n'est pas recommandé. En effet, il a été démontré que sa valeur, à un moment donné, n'est pas prédictive de l'apparition ultérieure d'une hyperlactatémie symptomatique ou d'une acidose lactique.

Le dosage du lactate doit être réalisé en cas de symptômes cliniques évoquant une hyperlactatémie. La mesure du pH artériel doit être systématiquement associée.

L'acidose lactique est une complication rare mais mettant en jeu le pronostic vital. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ont une toxicité mitochondriale par inhibition de l'ADN polymérase mitochondrial (2005 [7]). Elle survient plus fréquemment avec la stavudine et la didanosine (Cotton 2002 [30]). Le sexe féminin est un des facteurs de risque avec l'obésité, la grossesse, le traitement par ribavirine ou hydroxyurée, une clairance à la créatinine basse et un taux de lymphocytes CD4 bas.

Les symptômes sont fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale, amaigrissement et dyspnée (2005 [6]) (Bonnet, Bonarek *et al.* 2003 [18]) (Butt 2003 [21]) (Carr 2003 [22]) (Cotton 2002 [30]).

Anomalies osseuses

La prévalence de l'ostéoporose est de 2 à 10 % chez les sujets infectés par le VIH, alors qu'elle est de 0 à 2 % dans la population générale d'âge et de sexe identiques (Brown, Ruppe *et al.* 2004 [19]).

Chez la femme ménopausée, le risque d'ostéoporose paraît nettement majoré (42 versus 23% chez les femmes non VIH) (Yeni 2006 [12]).

L'association de l'ostéopénie et de l'ostéoporose à un traitement comportant un inhibiteur de protéase n'est pas à l'heure actuelle étayée (Delfraissy 2004 [10]).

Un dépistage ciblé par ostéodensitométrie doit être proposé aux patients ayant plusieurs des facteurs de risque (l'amaigrissement récent ou passé, l'alcoolisme, l'hypogonadisme, l'immobilisation et le tabagisme) (Delfraissy 2004 [10]).

Le traitement est celui de l'ostéoporose : supplémentation calcique en cas de carence d'apport, supplémentation en vitamine D, bisphosphonates (Delfraissy 2004 [10]) (2005 [6]).

La prévention consiste à maintenir des apports alimentaires suffisants en calcium (supérieurs à 800 mg/j) et à éviter l'amaigrissement. Une activité physique régulière en charge (marche) peut être bénéfique. Le tabagisme doit être proscrit et la prescription de corticoïdes au long cours évitée (2005 [6]).

L'ostéopénie affecterait plus volontiers les femmes que les hommes sous traitement antirétroviral (Fausto, Bongiovanni *et al.* 2006 [40]) (Cotton 2002 [30]).

Lithiase rénale (calculs rénaux)

La lithiase rénale est une complication possible du traitement par les inhibiteurs de protéases comme l'indinavir (Traba Villameytide and Fernandez-Guerrero 2004 [75]). Elle est due à l'excrétion urinaire de cristaux d'indinavir (cristallurie médicamenteuse). L'indinavir est particulièrement insoluble à un pH physiologique, de sorte que 20 % des personnes traitées avec celui-ci présentent une cristallurie caractéristique, formée de plaques rectangulaires isolées ou en forme de rosettes (2005 [6]; [1]) (Izzedine, Launay-Vacher *et al.* 2005 [48]).

Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement, sauf en cas de crises itératives.

Pour prévenir cette complication, il est conseillé au patient de boire beaucoup. La surveillance de la fonction rénale et des urines est nécessaire lors d'un traitement par indinavir même en l'absence de symptômes (2005 [6]).

Les femmes sous inhibiteurs de protéase présenteraient des lithiases rénales plus fréquemment que les hommes (Lucas, Chaisson *et al.* 1999 [57]).

Toxicité hématologique

L'AZT utilisé seul (Rétrovir®) ou au sein d'une association prédéfinie (Combivir®, Trizivir®), peut être à l'origine d'une anémie et d'une neutropénie. L'anémie apparaît au

Particularités du traitement du VIH/sida chez la femme

cours des 6 premiers mois de traitement et peut justifier le recours à des transfusions et entraîner l'arrêt du traitement (Lagrange-Xelot and Molina 2005 [54]).

En pratique, l'AZT sera évité en cas d'anémie ou de neutropénie préexistante, et en cas de coprescription avec des molécules hématotoxiques (Ganciclovir, Pyriméthamine, interféron-alpha...) (Lagrange-Xelot and Molina 2005 [54]).

Une surveillance régulière de la numération sanguine tous les 15 jours pendant 3 mois, puis tous les mois, est nécessaire sous traitement par AZT (Lagrange-Xelot and Molina 2005 [54]).

Immunothérapie

- Il existe plusieurs stratégies d'immunothérapie : les cytokines, les vaccins thérapeutiques, les immunomodulateurs (Yeni 2006 [12]) ;
- l'intérêt de l'immunothérapie dans l'infection par le VIH est d'intervenir sur la régulation de l'homéostasie lymphocytaire et/ou d'améliorer le contrôle de la réplication virale en association, ou après l'arrêt des traitements antirétroviraux (Yeni 2006 [12]) ;
- L'immunothérapie utilisant différents vecteurs vaccinaux reste encore du domaine de la recherche (Yeni 2006 [12]) (Levy, Durier *et al.* 2006 [56]) ;
- les stratégies d'immunothérapie non spécifique (interleukine-2, interféron pégylé) pourraient permettre l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Ces stratégies restent pour l'instant du domaine de la recherche clinique (Yeni 2006 [12]) ;
- l'interleukine-2 (IL-2) peut être prescrite chez les patients ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ et dont la charge virale est contrôlée sous traitement antirétroviral, dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte (Yeni 2006 [12]) ; le groupe d'expert recommande d'en évaluer la tolérance à moyen et long termes.

Pronostic sous traitement

- Des résultats très divergents ont été publiés concernant l'évolution de la maladie chez les hommes et chez les femmes (Moore, Sabin *et al.* 2002 [62]). Certaines études ont suggéré un meilleur pronostic chez l'homme (Lundgren, Pedersen *et al.* 1994 [58]) (Farzadegan, Hoover *et al.* 1998 [39]), ou chez la femme (Prins, Robertson *et al.* 1999 [70]) (Buirra, Gatell *et al.* 1992 [20]). D'autres encore ont montré, qu'après ajustement de certains facteurs importants comme l'âge du diagnostic, le taux de lymphocytes CD4, le niveau socioéconomique et l'accès aux soins, le pronostic était le même quel que soit le sexe (Junghans, Ledergerber *et al.* 1999 [49]; Chaisson, Keruly *et al.* 1995 [23]) ;
- à charge virale équivalente, l'évolutivité serait plus grande chez les femmes (Farzadegan, Hoover *et al.* 1998 [39]) (Anastos, Gange *et al.* 2000 [13]). Mais d'autres études n'ont pas retrouvé cette différence (Junghans, Ledergerber *et al.* 1999 [49]) (Evans, Nims *et al.* 1997 [37]) ;
- en 2002, une étude conclut à un meilleur pronostic possible chez la femme sous traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (Moore, Sabin *et al.* 2002 [62]) ;
- une étude de 2005 conclut à un pronostic virologique et immunologique (suppression et rebond de la charge virale, mort ou progression vers un stade sida) identique chez les femmes et les hommes sous traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (Nicastri, Angeletti *et al.* 2005 [66]) ;
- cependant les femmes séropositives expriment une qualité de vie en terme de santé moindre que les hommes (Mrus, Williams *et al.* 2005 [64]).

Médicaments en développement en 2006

Plusieurs molécules sont en phase de développement (Yeni 2006 [12]) :

- Darunavir : nouvel inhibiteur de protéase déjà disponible mais uniquement dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation ;
- Etravirine (TMC 125) et Rilpivirine (TMC 278) : inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse ;
- Brécanavir : inhibiteur de protéase ;
- TNX-355 : inhibiteur de l'attachement de la gp 120 au récepteur CD4 ;
- Maraviroc : inhibiteur du CCR5 ;
- MK-0518 et GS-9137 : inhibiteur de l'intégrase ;
- PA-457 : inhibiteur de la maturation.

Conclusion

La puissance antirétrovirale mais aussi la simplicité et la tolérance du traitement sont des éléments majeurs à prendre en considération lors de l'instauration du traitement.

L'observance du traitement par le patient est un facteur clef de succès. Une bonne préparation du patient et un soutien dans le temps sont primordiaux (Chirouze and Hoen 2006 [25]). Des consultations d'éducation thérapeutique animées par des personnes spécialement formées dans ce domaine sont mises en place.

En 2006, le traitement antirétroviral peut être proposé en une prise quotidienne grâce aux nouvelles combinaisons d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Chirouze and Hoen 2006 [25]).

Les interactions médicamenteuses entre antirétroviraux d'une part, et antirétroviraux et autres médicaments d'autre part, sont de plus en plus complexes amenant à adapter les doses, éventuellement guidé par des concentrations plasmatiques (Chirouze and Hoen 2006 [25]).

Le rapport bénéfice/risque des traitements antirétroviraux est indiscutablement en faveur du traitement (Chirouze and Hoen 2006 [25]).

Bibliographie

1. "La cristallurie médicamenteuse."
http://www.agora.crosemont.qc.ca/urinesediments/docfr/doc_029.htm
2. (2001). "Utilisation médicale et interprétation des résultats des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux."
<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2001/01-354-05.pdf>
3. (2002). "Enquête IPPOTHES 2002; Femmes et Observance dans le VIH."
http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/date/20020925_dpippoths.pdf
4. (2002). "Dossier SIDA." <http://www.awigp.com/default.asp?numcat=unaid9>
5. (2004). "Le rapport Delfraissy, la cuvée 2004."
<http://www.revihop06.org/articles/delfraissy2004.php>
6. (2005). "HIV medicine 2006." <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2005.pdf>
7. (2005). "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents." http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_100605.pdf
8. (2006). "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006." <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
9. (2002). "Prise en charge des personnes infectées par le VIH (Recommandations du groupe d'experts). Sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy. Rapport 2002." <http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/delfraissy/>
10. (2004). "Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH-Rapport 2004-Recommandations du groupe d'experts."
<http://www.actupparis.org/IMG/pdf/rapportDelfraissy2004.pdf>

11. (2004). "Dosage des antirétroviraux chez les patients VIH+." <http://www.revihop06.org/b23/dosanti.php>
12. (2006). "Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts." <http://www.sante.gouv.fr/>
13. **Anastos K, Gange SJ, Lau B, Weiser B, Detels R, Giorgi JV, Margolick JB, Cohen M, Phair J, Melnick S, Rinaldo CR, Kovacs A, Levine A, Landesman S, Young M, Munoz A and Greenblatt RM** (2000). "Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression." J Acquir Immune Defic Syndr **24**(3): 218-26.
14. **Antinori A, Baldini F, Girardi E, Cingolani A, Zaccarelli M, Di Giambenedetto S, Barracchini A, De Longis P, Murri R, Tozzi V, Ammassari A, Rizzo MG, Ippolito G and De Luca A** (2001). "Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy." Aids **15**(12): 1579-81.
15. **Baylor MS and Johann-Liang R** (2004). "Hepatotoxicity associated with nevirapine use." J Acquir Immune Defic Syndr **35**(5): 538-9.
16. **Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, van Der Horst C, Hamrick Jr HJ, Powderly WG and Mundy LM** (2001). "Sex differences in nevirapine rash." Clin Infect Dis **32**(1): 124-9.
17. **Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P, Timillero L, Alessi F, Ghiselli G, Gabbuti A, Di Cintio E, Martinelli C, Faggion I, Landonio S and Quirino T** (2000). "Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group." J Acquir Immune Defic Syndr **23**(3): 236-45.
18. **Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, Mercie P, Dupon M, Gemain MC, Malvy D, Bernard N, Pellegrin JL and Beylot J** (2003). "Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study." Clin Infect Dis **36**(10): 1324-8.

19. **Brown TT, Ruppe MD, Kassner R, Kumar P, Kehoe T, Dobs AS and Timpone J** (2004). "Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia." J Clin Endocrinol Metab **89**(3): 1200-6.
20. **Buira E, Gatell JM, Miro JM, Batalla J, Zamora L, Mallolas J, Aznar E, Soriano E and San Miguel JG** (1992). "Influence of treatment with zidovudine (ZDV) on the long-term survival of AIDS patients." J Acquir Immune Defic Syndr **5**(7): 737-42.
21. **Butt AA** (2003). "Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy." AIDS Read **13**(7): 344-8.
22. **Carr A** (2003). "Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus." Clin Infect Dis **36**(Suppl 2): S96-S100.
23. **Chaisson RE, Keruly JC and Moore RD** (1995). "Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease." N Engl J Med **333**(12): 751-6.
24. **Chan DK, Cheung SF, Gray A, Ip A and Lee B** (2004). "Identifying the psychosocial correlates of condom use by female sex workers in Hong Kong." AIDS Care **16**(4): 530-9.
25. **Chirouze C and Hoen B** (2006). "Infection par le VIH." La revue du Praticien **56**(9): 941-1012.
26. **Chirouze C, Hustache-Mathieu L, Rougeot C, Drobacheff C, Gil H, Faller JP, Lebrun C, Estavoyer JM, Henon T and Hoen B** (2004). "Risk factors for Abacavir-induced hypersensitivity syndrome in the "real world"." Pathol Biol (Paris) **52**(9): 529-33.
27. **Clark R** (2005). "Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events." Drug Saf **28**(12): 1075-83.

28. **Clark RA and Squires KE** (2005). "Gender-specific considerations in the antiretroviral management of HIV-infected women." Expert Rev Anti Infect Ther **3**(2): 213-27.
29. **Cohn SE** (2003). "Women with HIV/AIDS: treating the fastest-growing population." AIDS Read **13**(5): 241-2, 244.
30. **Cotton DJ** (2002). "HIV in Women: An Update." AIDS clinical Care(October 1).
31. **Currier JS and Havlir DV** (2005). "Complications of HIV disease and antiretroviral therapy." Top HIV Med **13**(1): 16-23.
32. **Currier JS, Spino C, Grimes J, Wofsy CB, Katzenstein DA, Hughes MD, Hammer SM and Cotton DJ** (2000). "Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team." J Acquir Immune Defic Syndr **24**(4): 316-24.
33. **Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, Nzunetu G, Gabillard D, Rouet F, Sorho S, Chaix ML, Eholie S, Menan H, Sauvageot D, Bissagnene E, Salamon R and Anglaret X** (2006). "CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial." Lancet **367**(9527): 1981-9.
34. **Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Mulder WM, de Wolf F, Weverling GJ, Lange JM, Reiss P and Brinkman K** (2002). "Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort." Aids **16**(5): 737-45.
35. **Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, Ives N, Taylor C, King D, Vyakarnam A and Thorburn D** (2003). "Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir." HIV Med **4**(4): 321-4.

36. **El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fatkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A and Rappoport C** (2006). "CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment." N Engl J Med **355**(22): 2283-96.
37. **Evans JS, Nims T, Cooley J, Bradley W, Jagodzinski L, Zhou S, Melcher GP, Burke DS and Vahey M** (1997). "Serum levels of virus burden in early-stage human immunodeficiency virus type 1 disease in women." J Infect Dis **175**(4): 795-800.
38. **Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, Naldi L, Viboud C and Roujeau JC** (2001). "Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis." Aids **15**(14): 1843-8.
39. **Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, Quinn TC and Vlahov D** (1998). "Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS." Lancet **352**(9139): 1510-4.
40. **Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabo EV, Melzi S, Bini T, Sardanelli F, Cornalba G and Monforte A** (2006). "Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects." Bone **38**(6): 893-7.
41. **Florida M, Bucciardini R, Fragola V, Galluzzo CM, Giannini G, Pirillo MF, Amici R, Andreotti M, Ricciardulli D, Tomino C and Vella S** (2004). "Risk factors and occurrence of rash in HIV-positive patients not receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: data from a randomized study evaluating use of protease inhibitors in nucleoside-experienced patients with very low CD4 levels (<50 cells/microL)." HIV Med **5**(1): 1-10.
42. **Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, Gianelli E, Vaccarezza M, Vullo V, Cargnel A, Minoli L, Coronado O, Giacometti A, Antinori A, Antonucci G, D'Arminio Monforte A and Moroni M** (2002). "Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study." Arch Intern Med **162**(22): 2621-8.
43. **Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Cappelletti A, Morelli P, Massetto B, Piazza M, Gianelli E, Vaccarezza M, Gervasoni C and Moroni M** (2003). "Correlates of risk

- of adipose tissue alterations and their modifications over time in HIV-1-infected women treated with antiretroviral therapy." *Antivir Ther* **8**(4): 347-54.
44. **Galli M, Veglia F, Angarano G, Santambrogio S, Meneghini E, Gritti F, Cargnel A, Mazzotta F and Lazzarin A** (2003). "Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns." *J Acquir Immune Defic Syndr* **34**(1): 58-61.
45. **Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM and Blaschke TF** (2004). "Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **44**: 499-523.
46. **Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, De Pascalis C, Bassetti M, Cruciani M, Vella S and Bassetti D** (1999). "The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring." *Aids* **13**(15): 2083-9.
47. **Grover SA, Coupal L, Gilmore N and Mukherjee J** (2005). "Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy." *Am J Cardiol* **95**(5): 586-91.
48. **Izzedine H, Launay-Vacher V and Deray G** (2005). "Antiviral drug-induced nephrotoxicity." *Am J Kidney Dis* **45**(5): 804-17.
49. **Junghans C, Ledergerber B, Chan P, Weber R and Egger M** (1999). "Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. Swiss HIV Cohort Study." *Lancet* **353**(9152): 589; author reply 590-1.
50. **Kontorinis N and Dieterich D** (2003). "Hepatotoxicity of antiretroviral therapy." *AIDS Rev* **5**(1): 36-43.
51. **Kremer H and Sonnenberg-Schwan U** (2003). "Women Living with HIV Does Sex and Gender Matter? A Current Literature Review." *Eur J Med Res* **8**(1): 8-16.

52. **Kress KD** (2005). "Antiretroviral-associated Hepatotoxicity." Curr Infect Dis Rep 7(2): 103-107.

53. **Kuyper LM, Wood E, Montaner JS, Yip B, O'Connell J M and Hogg RS** (2004). "Gender Differences in HIV-1 RNA Rebound Attributed to Incomplete Antiretroviral Adherence Among HIV-Infected Patients in a Population-Based Cohort." J Acquir Immune Defic Syndr 37(4): 1470-1476.

54. **Lagrange-Xelot M and Molina JM** (2005). "Effets indésirables induits par les traitements antirétroviraux." Presse Med 34: 1571-1578.

55. **Leitner JM, Pernerstorfer-Schoen H, Weiss A, Schindler K, Rieger A and Jilma B** (2005). "Age and sex modulate metabolic and cardiovascular risk markers of patients after 1 year of highly active antiretroviral therapy (HAART)." Atherosclerosis.

56. **Levy Y, Durier C, Lascaux AS, Meiffredy V, Gahery-Segard H, Goujard C, Rouzioux C, Resch M, Guillet JG, Kazatchkine M, Delfraissy JF and Aboulker JP** (2006). "Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1-infected individuals." Aids 20(3): 405-13.

57. **Lucas GM, Chaisson RE and Moore RD** (1999). "Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions." Ann Intern Med 131(2): 81-7.

58. **Lundgren JD, Pedersen C, Clumeck N, Gatell JM, Johnson AM, Ledergerber B, Vella S, Phillips A and Nielsen JO** (1994). "Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89. The AIDS in Europe Study Group." Bmj 308(6936): 1068-73.

59. **Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J and Soriano V** (2003). "Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine." HIV Clin Trials 4(2): 115-20.

60. **Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, Colebunders R, Chiesi A, Lungren JD and Phillips AN** (2003). "Virologic,

- immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(4): 452-61.
61. **Moore AL, Mocroft A, Madge S, Devereux H, Wilson D, Phillips AN and Johnson M** (2001). "Gender differences in virologic response to treatment in an HIV-positive population: a cohort study." J Acquir Immune Defic Syndr **26**(2): 159-63.
62. **Moore AL, Sabin CA, Johnson MA and Phillips AN** (2002). "Gender and clinical outcomes after starting highly active antiretroviral treatment: a cohort study." J Acquir Immune Defic Syndr **29**(2): 197-202.
63. **Moore RD, Fortgang I, Keruly J and Chaisson RE** (1996). "Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus disease." Am J Med **101**(1): 34-40.
64. **Mrus JM, Williams PL, Tsevat J, Cohn SE and Wu AW** (2005). "Gender differences in health-related quality of life in patients with HIV/AIDS." Qual Life Res **14**(2): 479-91.
65. **Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Ross B, Von Birgelen C, Volbracht L, Brockmeyer NH, Gerken G and Erbel R** (2004). "Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients. Part II: gender differences." Eur J Med Res **9**(2): 55-60.
66. **Nicastri E, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, Andreoni M and Vella S** (2005). "Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy." Aids **19**(6): 577-83.
67. **Nunez M and Soriano V** (2005). "Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management." Drug Saf **28**(1): 53-66.
68. **Pai NP, Lawrence J, Reingold AL and Tulskey JP** (2006). "Structured treatment interruptions (STI) in chronic unsuppressed HIV infection in adults." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD006148.

69. **Perez-Hoyos S, del Amo J, Muga R, del Romero J, Garcia de Olalla P, Guerrero R and Hernandez-Aguado I** (2003). "Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category." Aids **17**(3): 353-9.
70. **Prins M, Robertson JR, Brettle RP, Aguado IH, Broers B, Boufassa F, Goldberg DJ, Zangerle R, Coutinho RA and van den Hoek A** (1999). "Do gender differences in CD4 cell counts matter?" Aids **13**(17): 2361-4.
71. **Ritchie MD, Haas DW, Moutsinger AA, Donahue JP, Erdem H, Raffanti S, Rebeiro P, George AL, Kim RB, Haines JL and Sterling TR** (2006). "Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity." Clin Infect Dis **43**(6): 779-82.
72. **Scarsi KK and Postelnick MJ** (2003). "The impact of gender and pregnancy on antiretroviral therapy for HIV: pharmacokinetic and disease-related differences." J Gen Specif Med **6**(1): 7-16.
73. **Tamalet C, Fantini J, Tourres C and Yahi N** (2003). "Resistance of HIV-1 to multiple antiretroviral drugs in France: a 6-year survey (1997-2002) based on an analysis of over 7000 genotypes." Aids **17**(16): 2383-8.
74. **Tiembre I, Dagnan S, Benie J, Ekra D, N DM, Kouame K and Tagliante SJ** (2004). "Seroprevalence du VIH au dispensaire antivenerien de l' Institut national d' hygiene publique d' Abidjan
Prevalence of HIV infection on patients of anti venereal center of the National Institute of Public Hygiene Abidjan." Bulletin de la Societe de pathologie exotique **97**(5): 334-335.
75. **Traba Villameytide ML and Fernandez-Guerrero M** (2004). "Indinavir and renal lithiasis." Actas Urol Esp **28**(7): 523-6.
76. **Tramarin A, M JP, Gerzeli S, Campostrini S and Starace F** (2004). "The clinical and economic efficacy of HAART: a shift from inpatient medical to outpatient pharmaceutical care for HIV/AIDS patients in Northeastern Italy." AIDS Care **16**(2): 213-8.

77. **Viget N and Yazdanpanah Y** (2006). "Quand et comment commencer un traitement antirétroviral." La revue du Praticien **56**(9): 953-962.