HAL
open science

Ostéonécroses aseptiques de la tête fémorale chez 5 patients HIV+ : rôle des antiprotéases?

Fyriel Boudiaf-Laborde

To cite this version:

Fyriel Boudiaf-Laborde. Ostéonécroses aseptiques de la tête fémorale chez 5 patients HIV+ : rôle des antiprotéases?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01734044

HAL Id: hal-01734044

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734044

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

156378 DOUBLE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY I
2001

FACULTE DE MEDECINE
N° 66

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Fyriel BOUDIAF-LABORDE

Le 21 Juin 2001

OSTEONECROSES ASEPTIQUES DE LA TETE FEMORALE CHEZ 5 PATIENTS HIV+ : ROLE DES ANTIPROTEASES ?

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 202156 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Jacques POUREL	Professeur.	Président
M. Thierry MAY	Professeur	Juges
M. Pierre GILLET	Professeur	
Mme Isabelle CHARY-VALCKENAERE	Professeur	
M. le Dr Damien LOEUILLE	Maître de Conférences	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY I
2001

FACULTE DE MEDECINE
N°

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Fyriel BOUDIAF-LABORDE

Le 21 Juin 2001

OSTEONECROSES ASEPTIQUES DE LA TETE FEMORALE CHEZ 5 PATIENTS HIV+ : ROLE DES ANTIPROTEASES ?

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Jacques POUREL	Professeur.	Président
M. Thierry MAY	Professeur	
M. Pierre GILLET	Professeur	Juges
Mme Isabelle CHARY-VALCKENAERE	Professeur	
M. le Dr Damien LOEUILLE	Maître de Conférences	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mme le Professeur Michèle KESSLER**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Jacques POUREL**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT
Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

-

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteur RESTREPO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***
Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel MANCIAUX
Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques POUREL

Professeur de Rhumatologie

Nous sommes très honorée que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse.

Nous vous adressons nos plus sincères remerciements pour avoir su guider nos pas en rhumatologie. Vos enseignements et la qualité de vos conseils ont étés irremplaçables.

Nous vous remercions également pour les qualités humaines et morales dont vous avez fait preuve tout au long de notre apprentissage et qui restent pour moi un exemple.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos enseignements au cours de notre cursus ont été précieux.

Nous vous remercions du temps consacré à la lecture de cette thèse.

Permettez nous d'exprimer ici toute notre reconnaissance et nos remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre. GILLET

Professeur de Pharmacologie Clinique, Pharmacologie Fondamentale

Nous sommes très honorée que vous acceptiez de juger ce travail.

Votre encadrement et la disponibilité que vous avez montrée nous ont apporté une aide précieuse.

Votre efficacité et vos qualités humaines nous ont soutenu tout au long de ce travail.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE

Professeur de Rhumatologie

Nous sommes honorée que vous acceptiez de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir accordé aide et disponibilité dans nos fonctions au lit du malade.

Votre encadrement lors de notre cursus a été précieux.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Damien LOEUILLE

Maître de Conférences des Universités de Pharmacologie
Praticien Hospitalier de Rhumatologie

Nous sommes honorée que vous acceptiez de juger ce travail.

Nous vous remercions de l'aide que vous nous avez accordée lors de notre cursus.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre Maître, M. le Docteur Patrice PERE

Nous vous remercions des enseignements et des qualités humaines que vous avez montrées durant notre parcours en rhumatologie.
Nous avons apprécié votre rigueur et vos conseils.
Nous vous exprimons notre admiration et notre amitié.

Aux Docteurs Jean Noë TAMISIER et Philippe THOMAS

En les remerciant de leur soutien et de leur enseignement

Aux Docteurs Rémy TISSERANT, Anna LUDIG et Frédéric TOUSSAINT

En les remerciant de leur soutien et de leur aide.

Aux Docteurs Hugues BLANGY et Philippe TRECHOT

En les remerciant de leur précieuse aide en Pharmacovigilance

Au Professeur Didier MAINARD

En le remerciant pour ses conseils

Aux Docteurs Bernard CHRISTIAN et Franck BRESLER

En les remerciant pour leurs efficaces collaborations

Au Professeur Denis REGENT et au Docteur Jacqueline CHAMPIGNEULLES

En les remerciant pour leurs précieuses coopérations

A Madame Sonia KUNTZ

Pour son aide typographique

A Monsieur et Madame les Professeurs ZIEGLER

Pour la vocation que leur enseignement a fait naître.

A ma famille et à mes amis

En les remerciant de leur soutien et de l'affection qu'ils me portent

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SCD-UHP - NANCY BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

Plan

1 Introduction 19
2 L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (ONATF) : données actuelles 21
2.1 Epidémiologie 21
2.2 Pathogénie 22
2.2.1 L'ischémie osseuse 22
2.2.2 Les anomalies sous-jacentes 22
2.2.2.1 La fréquence des perturbations du métabolisme lipidique 22
2.2.2.2 La qualité du tissu osseux 23
2.2.2.3 La part des facteurs mécaniques 23
2.2.3 Evolution spontanée 23
2.2.4 Classification des ostéonécroses et facteurs de risque. 24
2.3 Tableau clinique de l'ONATF 24
2.4 Imagerie de l'ONATF 25
2.4.1 La radiographie 25
2.4.2 La scintigraphie 26
2.4.3 Le scanner 26
2.4.4 L'IRM 27
2.5 Prise en charge 29
2.5.1 Le traitement médical : 29
2.5.2 Indications et modalités du traitement chirurgical: 30
3 Manifestations rhumatologiques de l'infection par le VIH 31
3.1 Arthrites réactionnelles 31
3.2 Rhumatisme psoriasique 32
3.3 Les autres rhumatismes inflammatoires 33
3.4 Les connectivites 34
3.4.1 Les polymyosites 34
3.4.2 Les vascularites 34
3.4.3 Le syndrome sec 35
3.4.4 Maladie lupique, polyarthrite rhumatoïde 35
3.4.5 Auto-anticorps 36
4 Infection par le VIH 37
4.1 Historique 37
4.2 Epidémiologie 37
4.2.1 Données épidémiologiques mondiales (Nov 2000) 38
4.2.2 Situation en Afrique 39
4.2.3 Situation en Asie 39
4.2.4 Situation en Amérique latine et dans les Caraïbes 39
4.2.5 Situation dans les pays industrialisés 40
4.2.6 Situation en Europe 40
4.2.7 Situation en France 40
4.2.8 Conséquences économiques 40
4.3 Les données virologiques 41
4.3.1 Les éléments constitutifs du virus 42
4.3.2 Le mode de réplication 42
4.4 Les manifestations cliniques de l'infection à VIH et du SIDA 43
4.4.1 Primo-infection par le VIH 43
4.4.2 La phase asymptomatique 44
4.4.3 Syndrome cachectique dû au VIH 45
4.4.4 Catégories cliniques 45
4.5 Le suivi biologique du séropositif 46
4.5.1 Les lymphocytes T CD4+ 46

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

4.5.2 L'ARN du VIH plasmatique : la charge virale 47
4.5.3 Les autres marqueurs biologiques 47
4.6 Les tests de dépistage et leurs indications 48
4.6.1 La méthode immuno-enzymatique : 48
4.6.2 Le Western blot 49
4.6.3 Attitude pratique actuelle (Juin 2001) 49
4.7 Le traitement antirétroviral 50
4.7.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse 51
4.7.1.1 Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : 51
4.7.1.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : 53
4.7.2 Les antiprotéases 54
4.7.2.1 Mécanisme d'action : 54
4.7.2.2 Effets indésirables des IP 56
4.7.2.3 Pharmacocinétique 56
4.7.2.4 Interactions médicamenteuses 57
4.7.2.5 Les résistances virales 57
4.7.3 Les schémas thérapeutiques (actualisation FDA en Annexes) 57
5 Détail des observations 58
5.1 Observation N°1 58
5.2 Observation N°2 60
5.3 Observation N°3 62
5.4 Observation N°4 63
5.5 Observation N°5 64
5.6 Synthèse des observations 66
6 Discussion 67
6.1 VIH, désordres immunologiques, métaboliques et ON 67
6.1.1 VIH et vascularite 67
6.1.2 HIV et syndrome des antiphospholipides. 68
6.1.3 HIV et dyslipidémie. 68
6.1.4 HIV et nécrose septique 69
6.1.5 HIV et troubles de la coagulation 70
6.1.6 HIV et ostéonécroses multiples 70
6.1.7 Synthèse 70
6.2 Ostéonécroses et traitements antirétroviraux 71
6.2.1 Les INTR 71
6.2.2 Les INNRT 72
6.2.3 Les inhibiteurs de protéases (IP) 72
6.2.4 Ostéopénie, ostéoporose et HIV 74
6.2.5 Synthèse des différentes hypothèses 75
7 Conclusions et Perspectives 76
8 Références bibliographiques 77
9 Annexes 89
Approved Drugs for HIV/AIDS and AIDS-related Conditions 89

SCD-UHP - NANCY BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

1 Introduction

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine a été rapportée pour la première fois dans le début des années 80. Vingt ans plus tard, des progrès scientifiques considérables ont été réalisés tant dans le domaine de la virologie moléculaire, de la pathogénie de la maladie, que dans celui de sa prise en charge.

Le SIDA a été défini par le CDC (*Centers for Disease Control*) comme la présence d'une infection opportuniste témoignant d'un déficit sous-jacent de l'immunité cellulaire en l'absence de cause comme le déficit immunitaire consécutif à une immuno-suppression thérapeutique ou à un processus malin. Elle inclut également tout patient infecté ayant un taux de lymphocytes CD4+ inférieur à 200/µl, même en l'absence de symptômes. Cette pandémie du SIDA a été responsable de dizaines de milliers de morts dans le monde et les chiffres sont certainement sous-estimés. Les thérapeutiques antirétrovirales visant à bloquer le cycle de réplication virale, chargées d'espoir, n'ont pas concrétisé toutes leurs promesses.

En effet, ces dernières occasionnaient de nombreux effets secondaires et conduisaient dans certaines situations à leur interruption. De plus l'efficacité était malheureusement rarement durable car on voyait apparaître des résistances à une certaine échéance. Le développement des associations d'antirétroviraux et en particulier les tri-thérapies comportant un inhibiteur de la protéase en 1996, a représenté une avancée considérable et un tournant manifeste dans l'historique de cette maladie. En fait une activité synergique sur les différentes cellules infectées par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est obtenue en retardant ainsi l'émergence de virus résistants au prix d'une toxicité minimale avec une efficacité et un confort de vie maximaux.

L'atteinte rhumatologique en général, chez le patient infecté par le VIH avait été considérée comme étant rare tel que le soulignent des études de cohorte qui mentionnent des chiffres comparables à ceux rencontrés dans la population générale. Elles se traduisent essentiellement par des arthrites virales ou bactériennes, des spondylarthropathies, des arthrites réactionnelles, des polymyosites, des syndromes de Gougerot-Sjögren et des angéites nécrosantes. Lorsqu'elles existent, elles peuvent révéler l'infection rétrovirale dans 50% des cas.

Depuis l'avènement des tri-thérapies antirétrovirales incluant des antiprotéases, il semble que certains effets comme l'ostéonécrose de la tête fémorale, l'ostéopénie voire l'ostéoporose, mais également des désordres métaboliques glucidiques et lipidiques ou encore des lipodystrophies soient de plus en plus décrits faisant l'objet de nombreuses publications. En ce qui concerne les

ostéonécroses, l'imputabilité des inhibiteurs de protéases, largement incriminée initialement, est de plus en plus discutable. Il convient désormais de rajouter aux facteurs de risque classiques, directs ou indirects, l'infection à VIH.

Dans ce travail, après un bref rappel de la littérature concernant les manifestations rhumatologiques de l'infection à VIH et la pathogénie des ostéonécroses, nous tenterons à travers 5 observations nancéiennes d'ostéonécrose chez des patients séropositifs traités par antirétroviraux et inhibiteurs de protéases, de faire la part entre les différentes hypothèses pathogéniques possibles et d'étayer autant que faire ce peut le rôle dans la genèse de cette nouvelle entité pathologique.

2 L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (ONATF) : données actuelles

Si la nécrose osseuse d'origine traumatique ou infectieuse est connue de longue date, le concept, la terminologie et les connaissances des ostéonécroses épiphysaires de l'adulte n'ont progressé de manière considérable que durant le XXème siècle. Dès le début du siècle, la plupart des nécroses étaient considérées comme d'origine infectieuse. L'apparition d'ostéonécroses par maladie des caissons au milieu du XXème siècle a permis d'individualiser l'ostéonécrose par dysbarisme. Comme le souligne la revue générale de Hernigou [1995], l'ostéonécrose épiphysaire aseptique idiopathique ou ostéonécrose avasculaire a été individualisée sans doute pour la première fois comme une entité particulière par Welfling en 1951. La description princeps des lésions anatomopathologiques a été effectuée en France par Merle d'Aubigné et Mazabraud en 1963. La classification radiologique par stades a été précisée par Ficat et Arlet dès les années 70. Enfin, l'introduction de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire dans les années 80 a permis de mieux connaître la pathogénie de cette maladie et d'en effectuer un diagnostic plus précoce.

2.1 Epidémiologie

Elle reste méconnue à l'heure actuelle. Cette carence liée à la difficulté des études qui seraient nécessaires pour établir une incidence et une prévalence précises. On peut toutefois citer quelques chiffres de certains pays.

Le nombre de nouveaux cas détectés par an aux USA est estimé à 15 000 (soit une incidence de 0.08 10^{-5} patients/an). Dans une étude japonaise, on estime à 34,7% le chiffre des ON non traumatiques survenues lors de traitements cortisoniques au long cours, à 21,8% liées à l'éthylisme et 37, 1% sont considérés comme idiopathiques.

Une revue plus systématique des publications de la littérature internationale estime à 8% l'incidence de l'ON de la tête fémorale après une corticothérapie prolongée dans les suites d'une transplantation. La fréquence des ON lors des lupus érythémateux systémiques est estimée quant à elle à 10%. L'incidence de l'ONATF post traumatique en particulier sub-capitale et déplacée est estimée à 30%. Dans l'hémophilie, la prévalence est de 2,8%. Les sites les plus affectés sont la tête fémorale, la tête humérale, les genoux, le carpe et les vertèbres. Au total, il s'agit donc de données parcellaires, peu informatives devant l'absence de grandes études épidémiologiques ciblées.

2.2 Pathogénie

D'une manière générale on individualise 2 grands mécanismes aboutissant à la nécrose.

2.2.1 L'ischémie osseuse

La mort cellulaire des ostéocytes ou des cellules de la moelle osseuse peut être consécutive à une ischémie par altération de la paroi vasculaire par embolie ou encore par thrombose. Ainsi la fréquence de l'ostéonécrose dans certaines affections comme la maladie des caissons indique une relation de cause à effet entre l'ostéonécrose et l'ischémie suggérant que la perte d'une vascularisation locale jouerait un rôle important dans la mort cellulaire (induite par une embolie gazeuse). Les cellules osseuses ou ostéocytes peuvent être atteintes par un désordre métabolique et leur nutrition modifiée par une simple réduction locale de la circulation située en-dessous du seuil qui assure leur survie.

Une atteinte supplémentaire peut induire leur mort, qu'il s'agisse d'agents cytotoxiques comme l'éthanol, de produits comme les corticoïdes administrés à titre thérapeutique ou synthétisés en excès (hypercorticisme) : en effet les agents peuvent agir directement sur les cellules ou par l'intermédiaire de lésions de l'endothélium capillaire. Il existerait dès lors une insuffisance vasculaire induisant la pathologie. Le rôle respectif de ces facteurs varie probablement pour chaque affection en cause (éthylisme, diabète, goutte, transplantation rénale,...) mais également d'un patient à l'autre. En ce qui concerne la part de la pathologie vasculaire dans la nécrose, les travaux les plus récents suggèrent un rôle prédominant d'emboles distaux avec un retentissement artériel rétrograde.

2.2.2 Les anomalies sous-jacentes

La plupart des ostéonécroses, indépendamment de leur étiologie, même celles réputées idiopathiques, partagent certaines données pathogéniques.

2.2.2.1 La fréquence des perturbations du métabolisme lipidique

Le *primum movens* d'une nécrose aseptique semble dû à l'augmentation de volume des cellules graisseuses de la moelle osseuse [Moskal, 1997 ; Jones, 1985, Roux, 1982]. Celle-ci surchargée en corps gras dans une chambre close inextensible que représente la tête fémorale, serait dès lors d'une hyperpression intra-osseuse responsable d'un phénomène de garrot interne aboutissant à la mort des ostéocytes.

2.2.2.2 La qualité du tissu osseux

Les nécroses sont d'autant plus graves et l'évolution plus rapide qu'elles surviennent sur un terrain fragilisé : ostéoporomalacie des patients traités au long cours par corticoïdes, ostéopénie contingente d'un éthylisme chronique, ostéodystrophie rénale des greffés rénaux, voire autres anomalies [Gaucher, 1981]. Les travaux princeps d'Arlot [1983] ont d'ailleurs montré à partir de biopsies de crête iliaque un profil histomorphométrique osseux anormal chez des patients ayant des nécroses idiopathiques.

2.2.2.3 La part des facteurs mécaniques

Indépendamment du facteur biologique initiateur qui produit le phénomène nécrotique en un seul épisode, les facteurs mécaniques ont un rôle prédominant compte tenu de la localisation polaire supérieure de la zone nécrotique et de son effondrement toujours situé dans la zone des contraintes maximales de la tête fémorale. Par rapport à l'os spongieux normal vivant, l'os nécrotique a un module d'élasticité diminué d'environ 70% et une charge de rupture réduite de moitié. Si les fractures trabéculaires ont été décrites dans une tête fémorale normale, elles sont déjà plus nombreuses dans les têtes fémorales porotiques.

Lorsque l'os est nécrotique on peut donc s'attendre à davantage de fractures trabéculaires. Par ailleurs, dans de tels cas elles ont plus de difficultés à se consolider. Ces micro-fractures s'accumulent donc progressivement et, à l'endroit où la charge est maximale, elles aboutissent à la fracture sous-chondrale déterminant la classique image en coquille d'œuf. La délimitation de la zone nécrotique se fait d'ailleurs selon un dessin reproduisant assez bien les isobares dans une sphère comprimée en un endroit [Brown, 1982, Brown 1983]. La zone entourant le séquestre est soumise à une surcharge anormale qui participe à l'aggravation des pressions et des phénomènes ischémiques par d'autres micro-fractures ce qui peut expliquer l'extension des lésions nécrotiques.

2.2.3 Evolution spontanée

L'apparition d'une dissection sous-chondrale précède habituellement la perte de la sphéricité de la tête fémorale. Passé ce stade, l'ensemble des auteurs s'accordent sur une évolution inéluctable vers un enfoncement du séquestre, une progression de l'enfoncement de la nécrose osseuse dans la tête fémorale probablement consécutive à l'augmentation des contraintes, elle-même liée à l'effondrement du séquestre. L'évolution se fait vers l'arthrose et la destruction articulaire. Si certaines nécroses unilatérales sont parfois stables et peu gênantes l'unanimité est loin d'être faite sur la vitesse d'évolution de ces ostéonécroses [Hernigou, 1995].

Glimcher [1979] rapporte n'avoir jamais observé une nécrose idiopathique qui n'évolue pas. Marcus [1973] considère quant à lui que la nécrose idiopathique est un phénomène progressif dont la période asymptomatique dure 5 ans et demi en moyenne.

La période d'évolution chez les greffés rénaux, volontiers traités par une corticothérapie générale, est généralement plus brève. L'ensemble des auteurs s'accordent cependant pour distinguer deux stades : la tête fémorale encore sphérique et sans dissection sous-chondrale, à laquelle succède la phase avec perte de sphéricité de la tête fémorale. Un des points essentiels actuels reste la méconnaissance qui détermine la réversibilité ou non de l'affection, en fonction de la précocité du diagnostic. Ceci avait été suggéré classiquement lors des travaux sur la maladie des caissons : toutes les lésions visibles à la scintigraphie et suivies suffisamment longtemps n'ont pas évolué vers la formation d'un séquestre même après de longues périodes d'hyperfixation scintigraphique. Enfin d'exceptionnelles normalisations de signaux ont été rapportées chez quelques patients suivis pour une nécrose asymptomatique découverte à l'IRM.

2.2.4 Classification des ostéonécroses et facteurs de risque.

On distingue classiquement les ON traumatiques et les étiologies septiques. Parmi les causes non traumatiques, on note les fractures de fatigue, l'alcoolisme, la maladie des caissons, la maladie de Gaucher, les connectivites, Artérites, vascularites, les hémoglobinopathies, les coagulopathies, la radiothérapie (ostéoradionécroses), la corticothérapie, et la grossesse. Les autres étiologies sont plus anecdotiques : goutte, pancréatite, formes idiopathiques. On rattache habituellement les ostéochondrites de l'enfance : maladies de Sever, Kohler, Larsen…

2.3 Tableau clinique de l'ONATF

Au début, la maladie est insidieuse, progressive et le plus souvent indolore ou peu douloureuse. Le début clinique, est souvent rapporté comme brutal, classiquement en coups de poignard. Ceci correspond déjà souvent à l'enfoncement du séquestre et donc à un stade relativement tardif de l'évolution. C'est une maladie de l'adulte d'âge moyen touchant le plus souvent l'homme entre 25 et 45 ans. Elle est au moins deux fois plus fréquente dans le sexe masculin que dans le sexe féminin. Le patient ressent une douleur brutale à la marche, dans l'aine ou dans la fesse. La caractéristique est habituellement la brutalité du début qui permet au patient de situer celui-ci à une heure, voire une minute près. L'examen clinique au début ne retrouve en général qu'un signe : la douleur à la rotation interne provoquée de la hanche. L'examen radiologique est le plus souvent normal à ce stade et c'est la scintigraphie osseuse ou l'IRM qui permet d'aboutir au diagnostic.

2.4 Imagerie de l'ONATF

2.4.1 La radiographie

Si le signe radiologique le plus précoce est une densification au sein de la tête fémorale, la radiographie standard a surtout un intérêt pour rechercher une dissection sous-chondrale. En effet, c'est l'examen le plus fiable pour rechercher la classique « coquille d'œuf », ou la perte de sphéricité de la tête fémorale. Celle-ci doit être recherchée essentiellement sur un cliché de profil qui a l'avantage de mettre la hanche en dé-coaptation et donc de faire apparaître la coquille d'œuf. Quant à la perte de la sphéricité de la tête fémorale, elle se voit également plus précocement sur le cliché de profil du fait du siège antéro-supérieur. Le profil le plus fiable pour mettre en évidence cette dernière reste le profil de Ducroquet.

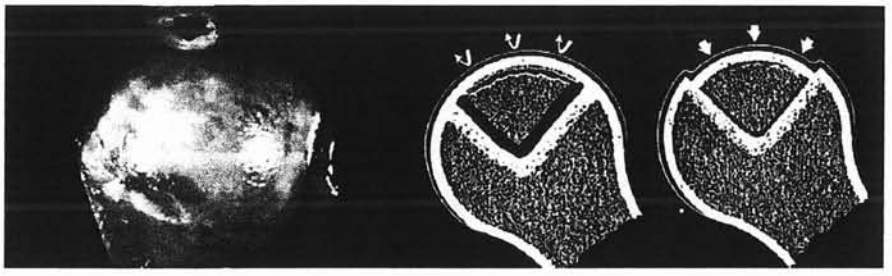
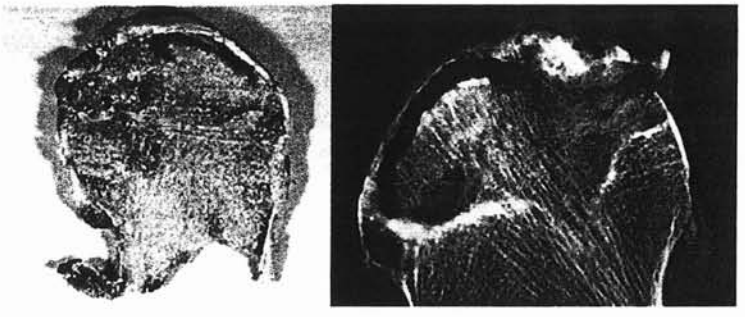


Schéma montrant la perte de la sphéricité dans les nécroses. Le cartilage est encore macroscopiquement intact et que la tête se laisse déprimer comme une balle de ping-pong



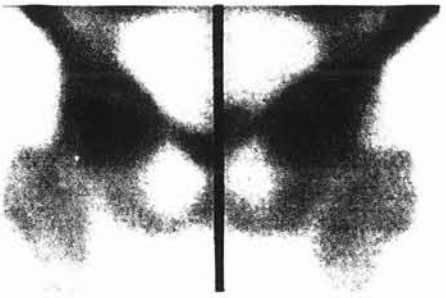
Aspect macroscopique et radiologique de la nécrose de hanche, avec la fracture sous chondrale.

On peut ainsi individualiser 4 stades selon la classification d'Arlet et Ficat [1970].

Stades	Description radiologique
Stade 1	Radiographie normale
Stade 2	Anomalies de la trame de la tête fémorale avec contour céphalique intact. Ces anomalies peuvent être une déminéralisation localisée ou diffuse, une sclérose linéaire ou focale, ou un mélange de déminéralisation et de condensation.
Stade 3	Perte du contour de la tête : du simple décrochage unipolaire parfois uniquement visible sur la radiographie de profil ou sur un cliché de face à 30° de la flexion à l'enfoncement évident d'une portion de la tête fémorale.
Stade 4	Stade 3 + pincement de l'interligne, remaniements arthrosiques (ostéophytose, géodes et condensation étendues du toit du cotyle).

2.4.2 La scintigraphie

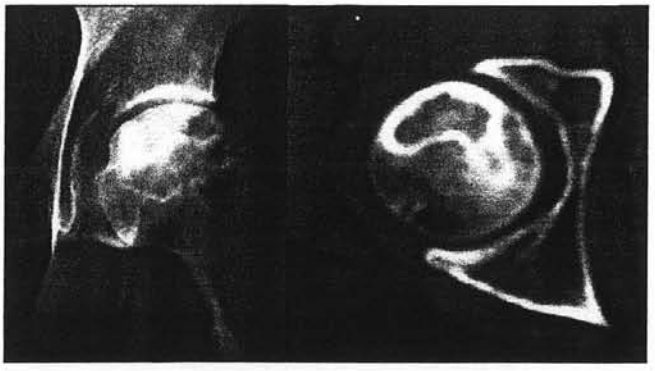
Elle a une place importante dans le diagnostic précoce des nécroses, sa sensibilité étant évaluée à 85% [Sakai, 2001]. Elle reste toutefois peu spécifique et d'interprétation délicate pour le praticien non averti, surtout en cas d'atteinte bilatérale. Elle montre typiquement une zone d'hypofixation à un stade précoce représentant la phase ischémique pure, puis une hyperfixation secondaire traduisant la réaction hyperémique et reconstructrice de l'os sain au pourtour de l'os nécrosé (classique aspect en « cocarde »). Par la suite, l'hyperfixation l'emporte et masque la zone avasculaire hypofixante. Elle devient plus homogène, localisée ou étendue, et peut donner le change à une algodystrophie de hanche, une fracture de contrainte par insuffisance osseuse, voire une tumeur de la tête fémorale. Elle complète parfaitement l'IRM, tant pour le diagnostic positif que pour le dépistage d'autres sites lésionnels [Theodorou, 2001].



ONATF bilatérale : plage d'hypofixation cernée d'hyperfixation

2.4.3 Le scanner

Habituellement en retard par rapport à la scintigraphie et à l'IRM, cette exploration a cependant progressé avec les appareils de dernière génération qui font preuve de possibilités de programmation en haute résolution avec un filtre osseux. Ces derniers ont l'avantage de mettre en évidence en coupes transversales la dissection sous-chondrale.

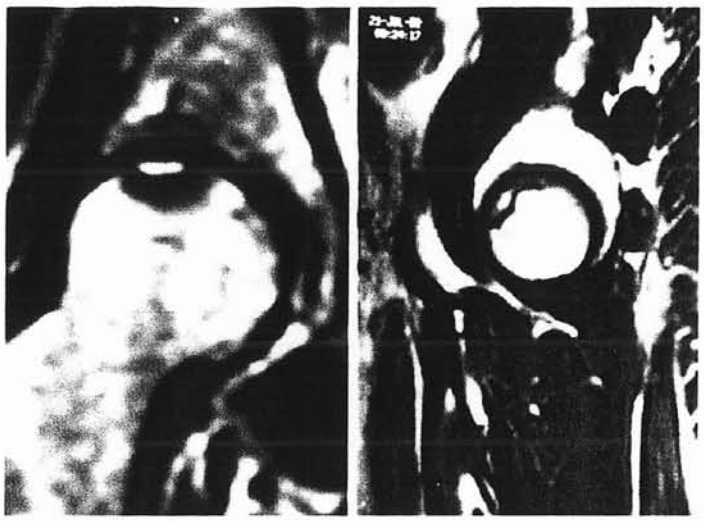


Ostéonécrose de la tête fémorale : géodes intra-capitales

Ils offrent par ailleurs la possibilité de reconstruction volumique avec mesures de zones optiques d'intérêt, voire utilisation d'un véritable scalpel électronique qui permet de mettre en évidence la surface de la tête fémorale.

2.4.4 L'IRM

Elle montre en séquences pondérées en T1 un liseré de bas signal appelé liseré de démarcation délimitant la zone de nécrose. Il mesure quelques millimètres et va impérativement de corticale à corticale quelque soit le plan de coupe. Ce trait est sinueux, mais dans l'ensemble concave vers les haut et correspond à l'interface de la réaction vasculaire entre l'os nécrosé et l'os sain [Takatori, 1987]. Il n'apparaît que quelques semaines voire moins après la constitution de la nécrose. Sa spécificité est proche de 100% et sa sensibilité de 80 à 90%, voire plus [Markisz, 1987].



Aspect typique d'ONATF avec liseré péri-nécrotique en séquence T1

Le signal de ce liseré se rehausse après injection de produit de contraste paramagnétique (gadolinium) et son signal en séquences pondérées T2 varie selon le degré de calcification : au début il existe un hypersignal pur [Koo, 1999 ; Vande Berg, 1999], puis en fonction du degré de calcification, il évolue vers l'hyposignal. Il est parfois doublé en T2 par un trait parallèle en hypersignal (classique double ligne de Mitchell) dû à un phénomène de déplacement chimique. La zone d'os nécrotique, délimitée par ce liseré, est d'étendue variable et siège le plus souvent à la partie supéro-ventrale de la tête. Un tassement de cette zone est parfois mis en évidence. Son signal varie en fonction de l'ancienneté de la lésion : à un stade de début la zone nécrotique est de signal graisseux pur, ce n'est que longtemps après que le signal se modifie [Beltran, 1988; Mitchell, 1987, Vande Berg, 1993].

Les séquences pondérées en T2 permettent d'affirmer la spécificité du diagnostic et de retrouver des épanchements intra-articulaires souvent à l'origine des douleurs. Ces mêmes séquences après suppression du signal graisseux (STIR et FATSAT) peuvent compléter utilement l'examen en mettant en évidence les anomalies de la moelle osseuse de la tête et du col fémoral à type d'œdème. L'injection de Gadolinium n'est pas systématique voire inutile pour certains. Elle permet surtout de différencier l'ostéonécrose des fractures de fatigue ou de l'algodystrophie dans certains cas, voire de faire la part entre certaines composantes mixtes. Les séquences sont réalisées dans un plan

frontal pour l'étude comparative de chaque tête fémorale et dans le plan sagittal pour mettre en évidence les anomalies précoces de la sphéricité de la tête : le plan axial contribue au bilan d'extension des lésions nécrotiques.

Deux diagnostics différentiels sont à bien connaître :

- l'algodystrophie où l'œdème est présent mais porte plus souvent sur des plages étendues, voire la totalité de la tête fémorale avec extension fréquente vers le col, mais ces plages ne sont pas délimitées par un liseré de démarcation.

- les fractures par impaction et par insuffisance osseuse ou de stress où l'on note un liseré d'hyposignal à faible distance de la lame osseuse sous-chondrale et parallèle à celle-ci mais sans que ce liseré soit relié à la corticale.

Un des intérêts de l'IRM est également de vérifier le caractère souvent bilatéral de l'ostéonécrose de la tête fémorale et de noter que les douleurs sont en rapport avec l'épanchement intra-articulaire et l'œdème du col fémoral. Ces deux anomalies ne sont pas trouvées sur les hanches asymptomatiques.

Classification du signal selon Van de Berg, Malghem, et Maldague

Histologie	Signal T1	Signal T2	Prise de contraste
Moelle normale	Hyper	Intermédiaire	NON
Nécrose précoce	Hyper	Intermédiaire	NON
Nécrose avancée avec microfractures trabéculaires et cellularité éosinophile	Hypo	Hypo	NON
Fracture sous-chondrale	Hypo	Hyper	NON
Fibrose acellulaire et scléreuse	Hypo	Hypo	Discrète
Fibrose cellulaire	Hypo	Intermédiaire	Modérée
Fibrose avec œdème et hyperémie	Hypo	Hyper	Marquée

Certaines classifications ont tenu compte des examens d'imagerie comme la classification de Steinberg allant du stade 0 à VI avec une extension qui peut, à chaque stade, être quantifiée en A (minime), B (moyenne) et C (étendue) soit à l'œil pour une évaluation clinique simple soit avec un planimètre permettant de classer l'extension de la nécrose entre < 15%, entre 15 et 30% et > 30%.

Stades	**Description radio, TDM et IRM**
Stade 0	Tous examens normaux
Stade I	Radio normale mais TDM et/ou IRM anormaux
Stade II	Anomalies de la trame de la tête fémorale (stade 2 de Ficat)
Stade III	Signe de la coquille d'œuf sans décrochage du contour de la tête fémorale
Stade IV	Aplatissement de la tête fémorale
Stade V	Pincement de l'interligne avec ou sans atteinte du cotyle
Stade VI	Arthrose avancée

La classification japonaise des ostéonécroses [Sugano, 1999 ; Sakai, 2000]prend en compte la localisation de la zone nécrosée : inférieure, interne ou centrale, la nécrose n'induit que peu d'effondrement contrairement à la localisation supéro-externe. Ainsi 94% des ostéonécroses de type 1C s'effondrent contre respectivement 0 et 19% des types 1A et 1B. Sugano [1994], sur une série de 149 ostéonécroses suivies plus de 3 ans, observent un effondrement de la tête fémorale dans 44% des 16 ostéonécroses de type 1B et 88% des 128 ostéonécroses de type 1C (jamais dans les ostéonécroses de type 1A).

Types	**Description radiologique**	
Type 1	Ligne de démarcation sur la tête fémorale	
	Type 1A	La limite externe de la ligne de démarcation est située dans le 1/3 interne de la zone portante.
	Type 1B	La limite externe de la ligne de démarcation est située dans le 1/3 moyen de la zone portante.
	Type 1C	La limite externe de la ligne de démarcation est située dans le 1/3 externe de la zone portante.
Type 2	Début d'aplatissement de la tête fémorale dans la zone portante, sans ligne de démarcation.	
Type 3	Décalcification kystique sans ligne de démarcation.	
	Type 3A	Cette zone kystique est antérieure ou interne, loin de la zone portante.
	Type 3B	Cette zone kystique est supéro-externe, sous la zone portante.

2.5 Prise en charge

2.5.1 Le traitement médical :

Le diagnostic précoce de cette maladie reste sans doute l'étape la plus importante de la thérapeutique. Si le traitement médical est classique, il ne permet qu'à peu de patients de supporter une affection pendant 1 ou 2 ans. Il repose habituellement sur la mise en décharge de la hanche qui a ses limites : elle ne supprime pas le tonus musculaire péri-articulaire, même en position couchée. Le port de cannes anglaises en l'absence d'un béquillage complet a une totale inefficacité sur la décharge.

Quand bien même le port de cannes anglaises aurait une certaine efficacité, il reste à définir la durée d'une telle mise en décharge de la hanche douloureuse entre le moment du diagnostic et la perte de sphéricité de la hanche. Il pourrait parfois s'écouler de 4 à 5 ans. En toute logique il faudrait donc mettre en décharge les patients pendant cette durée. S'agissant le plus souvent de patients jeunes en pleine activité professionnelle, cette attitude est bien souvent vouée à l'échec. La prolongation du traitement médical chez ces patients risque par ailleurs d'aboutir à proposer trop tardivement une intervention chirurgicale qui s'adresserait alors théoriquement à des lésions trop évoluées pour une chirurgie conservatrice.

2.5.2 Indications et modalités du traitement chirurgical:

L'existence ou non d'une rupture de l'os sous-chondral conditionne les grandes voies thérapeutiques [Hernigou, 1999; Mazières, 1997, Steinberg, 1995]

- S'il existe une rupture de l'os sous-chondral, la prothèse totale de hanche reste l'intervention la plus fiable et la plus facilement réalisable par de nombreux chirurgiens orthopédistes :
- Lorsqu'il existe une nécrose d'un grand volume ou une arthrose associée touchant le cotyle, l'indication d'arthroplastie de hanche doit être portée sans aucune arrière pensée.
- Lorsque la sphéricité de la tête est globalement conservée, malgré la présence d'un léger décrochage ou d'un aspect en coquille d'œuf, une prothèse totale de hanche peut rester indiquée systématiquement dans le cadre des nécroses de fort volume ou chez des sujets qui ne sont pas aptes à arrêter leur vie professionnelle pendant plusieurs mois ou aptes à intégrer la difficulté de la rééducation et les aléas d'une chirurgie conservatrice.
- Dans les autres cas, au stade III avec conservation de la sphéricité avec un léger décrochage, il est également possible de s'orienter vers une prothèse de type partiel qui, si elle ne fait preuve d'une grande longévité, peut faire surseoir une dizaine d'années à une intervention plus radicale. Cette intervention nécessite cependant une technique spécialisée et rigoureuse. Les ostéotomies à ce stade ont un résultat aléatoire qui doit être mis en balance avec la déformation de l'extrémité supérieure qui risque d'influencer les bons résultats d'une arthroplastie ultérieure.
- Lorsqu'il n'existe pas de rupture de la tête fémorale, le forage est une technique simple, réalisable par de nombreux chirurgiens qui fait preuve d'un bon effet antalgique mais qui risque de s'accompagner d'une fracture pendant les premières années après l'intervention. La réalisation d'un péroné vascularisé est une technique de conservation qui donne les meilleurs résultats à long terme. Cependant, il s'agit d'une intervention difficile à proposer au malade, compte tenu de la complexité du geste qui nécessite un opérateur entraîné. La possibilité de greffer l'os sous-chondral par l'intermédiaire d'un canal de forage avec adjonction de moelle osseuse (cellules souches) ou de protéines ostéo-inductrices (facteurs de croissance) ouvre la porte à des techniques dites conservatrices, vraisemblablement fiables et accessibles à de nombreux chirurgiens. Le rapport bénéfice/risque sera certainement en leur faveur si la preuve de leur efficacité est apportée dans les années à venir. Dans le sujet qui nous intéresse ici, c'est à dire la survenue de nécroses chez des sujets séropositifs, la qualité de vie entraînée par une arthroplastie, à répercussion immédiate, est également à intégrer dans la décision thérapeutique.

3 Manifestations rhumatologiques de l'infection par le VIH

La prévalence réelle des manifestations rhumatologiques chez les patients infectés par le VIH est difficile à apprécier. Bien que des études prospectives aient pu situer leur fréquence entre 20 et 72%, elles paraissent en fait relativement rares comme le soulignent des études de cohorte récentes qui mentionnent des chiffres comparables à ceux rencontrés dans la population générale [Berman, 1988 ; Chen, 1997 ; Cuellar, 2000, Reveille, 2000]. Les manifestations rhumatologiques révèlent cependant l'infection par HIV dans environ la moitié des cas. Il peut s'agir d'une part de rhumatismes inflammatoires le plus souvent proches des spondylarthropathies, et d'autre part de connectivites comportant essentiellement des polymyosites, des vascularites, et des syndromes secs. Il faut en outre signaler la présentation clinique, parfois similaire, de la maladie lupique et de l'infection à VIH en l'absence de coïncidence entre infection à VIH et maladie lupique ou PR.

3.1 Arthrites réactionnelles

Les arthrites réactionnelles (AR) sont les manifestations articulaires les plus souvent rapportées au cours des infections à VIH [Forster, 1988 ; Winchester, 1987, Solomon, 1991]. La prévalence varie de 5 à 10% mais paraît surestimée. Il s'agit le plus souvent d'une oligoarthrite touchant les grosses articulations des membres inférieurs. La douleur est habituellement intense et ces arthrites ont volontiers une présentation clinique sévère. Les sacro-iliites sont rares, en revanche les atteintes extra-articulaires et notamment la diarrhée sont fréquentes.

Le syndrome de Reiter est cependant rarement complet. L'AR est inaugurale dans deux tiers des cas et précède en moyenne de 14 mois les premiers signes cliniques d'immunodéficience. Son évolution ne semble pas modifiée par l'aggravation clinique du déficit immunitaire ni par la baisse des lymphocytes CD4+. Dans un tiers des cas, elle survient en moyenne 2 ans après le début des signes d'immunodéficience.

La fréquence de l'association entre AR et antigène HLA B27 chez les sujets caucasiens infectés et non infectés par le VIH est comparable. En revanche, chez les Noirs africains, chez qui la prévalence de l'antigène B27 est beaucoup plus faible, l'association entre B27 et AR associée au VIH n'a pas été retrouvée. Il est possible qu'un agent causal différent ou un mécanisme réactionnel sur un terrain génétique différent survienne dans cette population. Les micro-organismes classiquement impliqués dans ces atteintes sont rarement identifiés. Plusieurs hypothèses ont été

proposées pour expliquer les relations particulières entre VIH et AR. Il s'agit dans les deux cas d'infection sexuellement transmissible. L'immunodéficience pourrait prédisposer aux infections responsables des AR, initier une réponse immunitaire aberrante permettant le développement de l'arthrite et/ou favoriser le développement d'une inflammation intestinale subaiguë permettant la diffusion antigénique. Chez les sujets infectés par le VIH, il pourrait exister une prévalence supérieure d'infection par des agents infectieux non identifiés éventuellement à l'origine des AR. Le traitement des AR chez les sujets VIH+ peut être difficile. Les arthrites répondent souvent mal aux AINS. Les corticoïdes sont parfois efficaces. Les traitements locaux par injection intra-articulaire de dérivés cortisonés ou par synoviorthèse ont été utilisés avec succès. Les immunosuppresseurs sont en règle contre indiqués.

3.2 Rhumatisme psoriasique

La prévalence du psoriasis et du rhumatisme psoriasique semble nettement augmentée chez les sujets infectés par le VIH [Njobvu, 2000]. Au cours de cette infection rétrovirale, on peut assister soit à une exacerbation soit au déclenchement d'un psoriasis ou d'un rhumatisme psoriasique. Deux études génétiques montrent que le psoriasis développé au cours des infections à VIH surviendrait sur un terrain différent de celui du psoriasis atteignant les sujets séronégatifs. Les antigènes HLA associés à une plus grande susceptibilité pour le psoriasis ne sont pas plus fréquents dans le groupe des sujets psoriasiques séronégatifs pour le VIH.

En effet, les cas publiés de rhumatisme psoriasique associé à l'infection VIH présentent des tableaux cliniques variables. Certains patients semblent présenter, parfois depuis longtemps, un syndrome polyalgique articulaire qualifié de spondylarthropathies séronégatives, et l'installation ou l'aggravation des signes d'immunodéficience a été l'occasion d'une première poussée de psoriasis cutané parfois sévère permettant d'étiqueter cette spondylarthropathie, rhumatisme psoriasique. Or on sait que dans ce type de rhumatisme, les manifestations articulaires peuvent précéder l'atteinte cutanée dans 8 à 16% des cas, comme le signalent Winchester et coll. Chez d'autres patients, l'aggravation de l'infection HIV fut l'occasion d'une poussée cutanée extensive de psoriasis.

Le traitement fait appel aux AINS avec un résultat le plus souvent insuffisant. Les immunosuppresseurs sont de principe contre indiqués, bien que la salazopyrine a été parfois efficace. La puvathérapie s'est avérée également efficace à la fois sur l'atteinte cutanée et articulaire. La zidovudine (RETROVIR®) a pu entraîner une régression des lésions cutanées psoriasiques chez les sujets HIV+, l'effet sur les manifestations articulaires reste à évaluer. L'etanercept semble prometteur [Aboulafia, 2000]. En fait, ce sont surtout des gestes locaux

(infiltrations intra-articulaires de dérivés cortisonés et synoviorthèses) qui améliorent fonctionnellement les patients.

3.3 Les autres rhumatismes inflammatoires

De rares cas de spondylarthrite ankylosante ont été rapportés. Les atteintes septiques paraissent peu fréquentes en dépit de l'immunodéficience. Cependant, il faut noter la possibilité d'arthrites infectieuses à germes inhabituels comme *Cryptococcus neoformans* ou *Mycobacterium haemophilium*. Dans certaines populations à risque, une arthrite gonococcique doit être systématiquement évoquée et peut se traduire par une monoarthrite mais également par une véritable polyarthrite avec fréquemment des ténosynovites.Les arthralgies sont fréquentes lors de la phase aiguë de l'infection à VIH. Ainsi, plusieurs types d'arthropathies non classables ont été décrites et pourraient être directement liées au HIV :

- *arthralgies hyperalgiques* : il s'agit d'oligoarthralgies sévères [Daar, 2001] sans signe inflammatoire objectif durant 2 à 24 heures et touchant avec prédilection les genoux et parfois les chevilles, les épaules, les coudes. L'intensité des douleurs peut nécessiter le recours aux opiacés.

- *arthrites inflammatoires non classables* : il s'agit le plus souvent d'oligoarthrites, parfois mono ou polyarticulaires à début aigu et touchant avec prédilection les grosses articulations des membres inférieurs [Bentin, 1990]. Le tableau clinique évoque une arthrite réactionnelle mais il n'y a pas actuellement de manifestation extra-articulaire. Il n'existe pas non plus d'auto-anticorps ou de lien reconnu actuellement avec le système d'histocompatibilité. Les radiographies sont habituellement normales. L'étude du liquide synovial note le plus souvent un liquide franchement inflammatoire. Des antigènes viraux sont fréquemment retrouvés notamment les protéines P24 et GP41. Le virus est fréquemment retrouvé dans l'articulation.

  Ces atteintes inflammatoires peuvent être révélatrices et il paraît justifié d'incorporer la sérologie HIV dans le bilan d'une oligoarthrite ou d'une polyarthrite aiguë ou subaiguë en particulier dans les groupes à risque, sous réserve bien évidemment d'avoir obtenu l'accord du patient. L'évolution se fait habituellement vers la guérison sans séquelle en une semaine à 6 mois. Pour certains auteurs, la survenue de ces arthrites est indépendante du stade clinique de l'infection à VIH ou du rapport CD4/CD8 et ne comporte aucune implication pronostique. D'autres études signalent plutôt ces atteintes articulaires au cours des stades III et IV de la maladie. *Un syndrome oligo-articulaire* proche de ces arthrites inflammatoires a été occasionnellement rapporté [Rynes, 1988]. Cependant le liquide synovial était de type

mécanique et l'histologie synoviale trouvait des lésions non spécifiques de synovite chronique avec, en immunofluorescence, des dépôts d'IgG, et en microscopie électronique des inclusions tubulo-réticulaires.

Le mécanisme de ces arthrites associées au VIH n'est pas élucidé. Il pourrait s'agir d'une infection articulaire directe par le VIH : présence locale d'inclusions tubulo-réticulaires et de particules virales et amélioration parfois constatée au cours des traitements par zidovudine. Il faut également signaler l'existence d'un modèle tout à fait comparable d'arthrite chez la chèvre secondaire à une infection par le CAEV (rétrovirus proche du VIH). La deuxième hypothèse est un mécanisme par dépôts de complexes immuns [Itescu, 1997]. En effet, il pourrait s'agir d'un mécanisme réactionnel plus ou moins lié à un antigène d'histocompatibilité particulier.

3.4 Les connectivites

3.4.1 Les polymyosites

Plusieurs types d'atteintes musculaires ont été observés [Authier, 1997]. Le plus souvent, il s'agit d'une polymyosite, plus rarement d'une dermato-polymyosite. Les constatations cliniques et histologiques [Butori, 1995] sont tout à fait comparables aux polymyosites habituelles. La corticothérapie semble efficace. Les auto-anticorps habituellement associés à ces connectivites n'ont pour le moment pas été détectés. Un modèle de myosite existe chez le singe à la suite d'une infection par le SIV, rétrovirus proche du VIH. Il pourrait s'agir d'infections virales directes des cellules musculaires, mais pour le moment le virus n'a jamais été isolé au sein des myosites que ce soit chez l'homme ou chez l'animal. Le rôle direct de l'immunodéficience est également possible de même que celui d'autres virus contaminant les sujets VIH+, ayant un tropisme musculaire.

La zidovudine peut être également responsable de myopathies. L'étude histologique montre des signes de myosite inflammatoire associée à une myopathie toxique avec mitochondries anormales [Dalakas, 1990]. Les signes musculaires s'améliorent souvent cliniquement, biologiquement (normalisation des CPK) et histologiquement à l'arrêt de la zidovudine. D'autres myopathies peuvent être notées : des myalgies à la phase aiguë, des myosites ossifiantes, des pyomyosites.

3.4.2 Les vascularites

Plusieurs cas d'angéites nécrotiques parfois révélatrices ont été rapportés lors de l'infection à VIH [Calabrese, 1989]. Le tableau clinique comporte fréquemment une multinévrite et parfois une atteinte rénale, cardiaque ou neurologique centrale. C'est pourquoi la réalisation d'une sérologie HIV reste de mise, sous couvert des règles habituelles, lors du bilan étiologique d'une angéite nécrosante. Ces vascularites sont volontiers cortico-sensibles.

D'autres virus comme le CMV ou l'HBV peuvent également être responsables de telles angéites, et doivent à ce titre être également recherchés préalablement au HIV. Ces lésions de vascularite pourraient être dues, comme pour d'autres virus, à des complexes immuns circulants. Le rôle direct du VIH sur les cellules endothéliales est également à envisager. D'autres vascularites comme le purpura rhumatoïde ou une angéite granulomateuse ont également été rapportées.

3.4.3 Le syndrome sec

Décrit surtout au stade d'ARC, la survenue d'un syndrome sec ne semble pas modifier l'évolution de l'immunodéficience [Itescu, 1989]]. Le syndrome clinique [Kordossis 1998] associe habituellement une parotidose, des lymphadénopathies et volontiers une infiltration inflammatoire pulmonaire associée à l'infiltrat salivaire. Il existe souvent une hypergammaglobulinémie. En revanche, les autoanticorps sont rares. La présence de facteurs rhumatoïdes n'a été rapportée que 3 fois, celle d'anticorps antinucléaires 2 fois et il n'a jamais été décrit d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB rencontrés habituellement lors du syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'étude histologique salivaire est également différente du syndrome de Gougerot-Sjögren classique : il n'y a pas ou peu de lésion épithéliale et l'infiltrat inflammatoire comporte essentiellement des lymphocytes T CD8+ alors que les lymphocytes CD4+ prédominent dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Les études génétiques permettent également d'individualiser ce syndrome sec associé au VIH puisque l'antigène DR5 a été retrouvé chez 10 patients sur 11 dans une étude. Le sous-type JVM serait plus particulièrement associé. De plus l'haplotype B8 DR3 est tout à fait inhabituel. En revanche, l'antigène DRW52 fréquemment associé au syndrome de Gougerot-Sjögren a été retrouvé chez 6 patients. Un nouveau rétrovirus incomplètement caractérisé a été récemment mis en évidence dans les prélèvements de glandes salivaires de patients atteints de ce même syndrome [Talal, 1989].

3.4.4 Maladie lupique, polyarthrite rhumatoïde

Les manifestations cliniques de l'infection à VIH peuvent faire discuter le diagnostic de maladie lupique [Kopelman, 1988]. A l'opposé, la coïncidence entre lupus et VIH semble rare puisque 3 cas seulement ont été rapportés [Kaye, 1989]. Cette faible coïncidence peut être en partie expliquée par des raisons épidémiologiques puisque la maladie lupique atteint de façon prédominante les femmes. Enfin, les perturbations immunologiques liées à l'infection à VIH jouent certainement un rôle et pourraient atténuer les manifestations cliniques de la maladie lupique. Des améliorations de la maladie lupique parallèlement au développement de lymphopénie induite par le VIH ont par ailleurs été rapportées.

Dans un cas, lors du traitement par zidovudine, la maladie lupique s'est exacerbée avec reprise des arthrites, des signes de pleurésie et ascension des anticorps anti-DNA natifs. De même il existe une très faible coïncidence entre polyarthrite rhumatoïde et SIDA. Les perturbations immunologiques induites par le VIH y prennent certainement une part active. On sait en effet que dans la PR les lymphocytes CD4+ jouent un rôle pivot dans la pathogénie de la maladie et l'efficacité thérapeutique des anticorps monoclonaux antiCD4 a par ailleurs été signalée. La modulation de la formule lymphocytaire au cours du SIDA ou de l'ARC pourrait réaliser de fait une véritable immuno-modulation positive de la maladie rhumatoïde et expliquer les quelques observations rapportées d'amélioration de ces rhumatismes lors de l'infection par le VIH.

3.4.5 Auto-anticorps

De nombreux auto-anticorps ont été décrits au cours des infections à VIH [Kopelman, 1988], mais il existe des discordances notamment quant à leur réelle prévalence. Les anticorps anti-plaquettes sont relativement fréquents et les patients développent généralement une thrombopénie. Des anticorps anti-lymphocytes, anti-granulocytes, des cryoglobulines et des complexes immuns circulants ont été rapportés sans qu'un symptôme clinique leur soit forcément associé. Une fréquence de 13% d'anticorps antinucléaires a été rapportée chez les patients atteints de SIDA ou d'ARC. Cette fréquence n'a cependant pas été confirmée par les études ultérieures. Les anticorps anti-DNA natifs, anti-SSA et SSB sont habituellement absents.

Les anticorps anti-cardiolipides [Canoso, 1987] semblent particulièrement fréquents au cours des infections à VIH. Les anticorps de type IgG sont retrouvés dans 50% des patients HIV+ asymptomatiques et chez 82 à 96% des patients atteints d'ARC ou de SIDA. La présence de ces anticorps de type IgG chez les patients infectés par le VIH pourrait traduire une altération de la réponse immunitaire. La fréquence des anticorps anti-cardiolipides de type IgM est beaucoup plus variable (de 5 à 65%). Un anticoagulant circulant s'associe rarement à une symptomatologie clinique de thrombose veineuse. La présence d'auto-anticorps doit rendre prudente l'interprétation des réactions sérologiques de détection des anticorps anti-VIH car il peut exister une réaction croisée entre certains auto-anticorps et les anti-VIH détectés par Elisa. Ceci traduit bien évidemment la nécessité médico-légale de confirmer ces tests par un western blot.

D'autres manifestations rhumatologiques ont été décrites, comportant une fréquence inhabituelle d'hygromas [Buskila, 1989] et de radiculalgies [Thurnher, 2000] surtout en rapport avec une méningo-radiculite. Les ostéonécroses sont d'individualisation plus récente [Tigges, 1995].

4 Infection par le VIH

4.1 Historique

La maladie a été décrite pour la première fois en 1981 par le CDC (*Centers for Disease Control*), aux Etats-Unis. On a rapporté alors, à Los Angeles, une fréquence inexpliquée de pneumonies à *Pneumocystis carinii* chez 5 homosexuels masculins, sans antécédents pathologiques particuliers. Par la suite, des cas de sarcomes de Kaposi ont été rapportés chez 26 homosexuels. Par ailleurs, en quelques mois, une infection par le VIH a été suspectée chez des utilisateurs de drogue par voie intraveineuse, et, peu après, chez des hémophiles transfusés. Des travaux épidémiologiques ont rapidement montré que ce type d'infection chez des Haïtiens suivait un mode de transmission sexuelle, les désignant ainsi comme population à risque. Au fur et à mesure, il devenait clair qu'un micro-organisme transmis par contact sexuel, par voie sanguine ou les produits sanguins, devait être l'agent causalde l'épidémie.

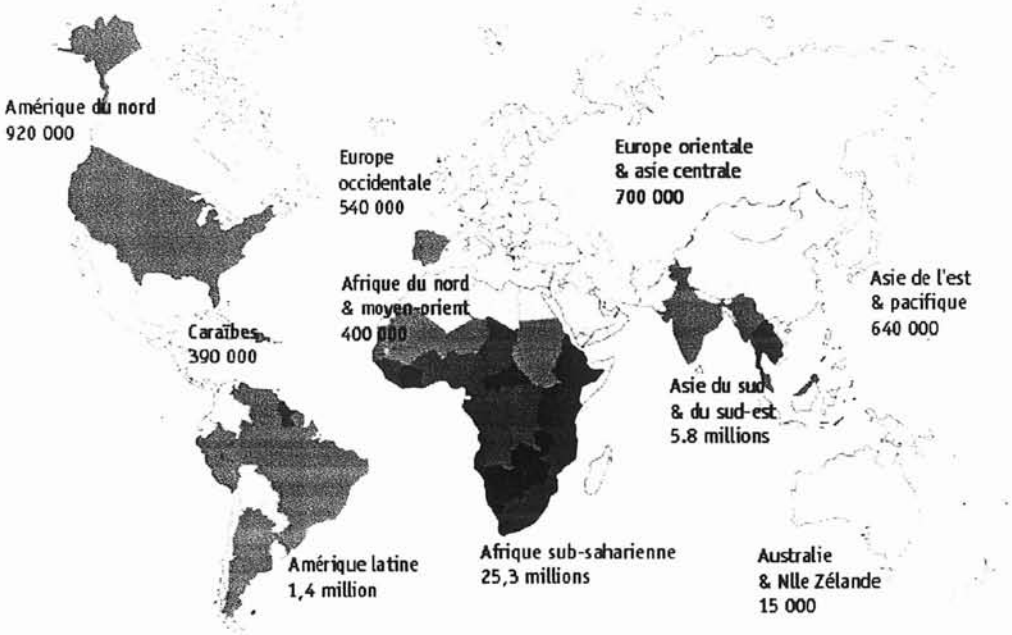
Le VIH a été isolé en 1983 chez un patient porteur d'adénopathies. Par la suite, on a montré en 1984 qu'il était l'agent du SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise). Ce rétrovirus de la famille des lentivirus a d'abord été appelé LAV (*lymphadenopathy associated vir*us ou virus associé aux adénopathies) puis HTLV-III pour *Human T lymphotrope virus* (virus à tropisme pour les lymphocytes T) et ARV pour *Aids associated retrovirus* (retrovirus associé au SIDA). En 1985, un test sérologique immuno-enzymatique en phase solide (ELISA) a été développé et a permis d'apprécier l'étendue de l'épidémie.

4.2 Epidémiologie

Il s'agit d'une pandémie mondiale qui continue sa progression avec d'importantes disparités géographiques. Mise en évidence dans les prélèvements d'un patient zaïrois datant de 1959, l'infection à VIH se localise initialement en Afrique subsaharienne, puis aux Etats-Unis et enfin en Europe occidentale. Elle s'étend secondairement en Amérique du sud, en Asie, et en Europe orientale. Selon l'ONU, en juin 1998, le nombre de personnes porteuses du VIH dépassait les 33 millions à l'échelon mondial. En effet, on a recensé 12,5 millions de personnes décédées du SIDA à cette date, depuis l'émergence de l'épidémie, dont 2,11 millions en 1998. Selon l'OMS, les estimations mondiales à la fin de l'année 2000 rapportent le chiffre de 36.1 millions de personnes HIV+, dont 5.3 millions de nouveaux cas. On dénombre 3 millions de décès pour l'année 2000 et le nombre total cumulé de décès lié au VIH est estimé à 21.8 millions d'individus depuis le début de

l'épidémie. A l'évidence, il existe une progression de la prévalence du SIDA à travers le monde par rapport à 1998, bien que la mortalité paraisse, quant à elle, stable, voire en régression.

4.2.1 Données épidémiologiques mondiales (Nov 2000)



Adultes & enfants vivant avec le vih/sida (fin 2000) : 36.1 millions

a. Nouveaux cas d'infection à VIH en 2000 : 5,3 millions

Total Adultes	4.7 millions
dont Femmes	2.2 millions
Enfants<15 ans	600 000

b. Personnes vivant avec le VIH/SIDA : 36,1 millions

Total Adultes	34,7 millions
dont Femmes	16,4 millions
Enfants<15 ans	1.4 millions

c. Décès dus au SIDA en 1999 : 3 millions

Total Adultes	2,5 millions
dont Femmes	1,3 millions
Enfants<15 ans	500 000

d. Décès dus au SIDA depuis début épidémie : 21,8 millions

Total Adultes	17,5 millions
dont Femmes	9 millions
Enfants<15 ans	4,3 millions

On compte 16 000 nouvelles contaminations par jour soit 1 toutes les 5 secondes

4.2.2 Situation en Afrique

Deux tiers du nombre total des personnes infectées dans le monde habitent en Afrique subsaharienne. La prévalence moyenne dans la population d'adultes âgés de 15 à 49 ans est estimée à 7,4%[1]. Le principal mode de transmission est la voie hétérosexuelle. L'épidémie touche tout le continent mais pas de façon uniforme. Ainsi, en Afrique de l'Est, on constate des niveaux d'infection élevés, la prévalence observée chez les femmes enceintes en zone urbaine variant de 15 à 20%. En Afrique australe, cette prévalence oscille de 25 à plus de 50%. En Afrique centrale et de l'Ouest, la prévalence dans cette même population varie approximativement de 1 à 5%, exception faite de la Côte d'Ivoire où elle reste élevée, de l'ordre de 15%. Fin 2000, on estime, en Afrique subsaharienne, à 25.3 millions le nombre d'individus HIV+, dont 3.8 millions infectés cette année. Sur un total de 3 millions de décès liés au VIH en l'an 2000, 2.4 millions concernent l'Afrique sub-saharienne.

4.2.3 Situation en Asie

La physionomie de l'épidémiologie en Asie présente une plus grande diversité qu'en Afrique, tant sur les niveaux d'infection qui varient de façon remarquable d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays, que des modes de transmission (sexuelle, sanguine et materno-foetale). La prévalence estimée dans la population adulte âgée de 15 à 49 ans y est plus basse qu'en Afrique, mais l'épidémie est plus récente. Elle varie de 0,05% en Asie orientale à 0,6% en Asie du Sud. La moindre variation des prévalences observées dans ces régions peut correspondre à une élévation importante du nombre total de personnes infectées du fait de la forte densité de la population. En l'an 2000, on estime à 5.8 millions le nombre de personnes HIV+, ce chiffre étant beaucoup moins important en Asie de l'Est et Pacifique. Ces chiffres sont relativement stables par rapport à 1997.

4.2.4 Situation en Amérique latine et dans les Caraïbes

La prévalence dans la population adulte (de 15 à 49 ans) est estimée à 0,5% en Amérique latine. L'épidémie a pris de l'ampleur surtout chez les homosexuels masculins et les usagers de drogues injectables. Parmi ces derniers, les prévalences oscillent de 5 à 10% au Mexique jusqu'à près de 50% en Argentine et au Brésil. La prévalence dans les Caraïbes est plus élevée, estimée à 1,9% : le principal mode de transmission étant la voie hétérosexuelle. En 2000, le nombre de patients HIV+ est de 390 000 dans les Caraïdes et de 1.4 millions en Amérique Latine.

---

[1] Report of the global HIV/AIDS. Epidemic. UN AIDS-WHO, December 1997

4.2.5 Situation dans les pays industrialisés

La situation y est très différente. Le taux de morbidité par SIDA est moins élevé. Le taux de transmission materno-foetale a beaucoup diminué grâce à l'utilisation généralisée de traitements anti-rétroviraux, puis à titre préventif au cours de la grossesse et enfin à la disponibilité de produits de bonne qualité, utilisés en substitut à l'allaitement maternel. Par ailleurs, depuis 1996, on observe pour la première fois dans ces pays (Amérique du Nord, Australie, Nouvelle Zélande, Europe occidentale) une diminution du nombre de nouveaux cas de SIDA. Cette diminution rapide est liée, au moins en partie, à l'utilisation de nouvelles thérapeutiques anti-rétrovirales. Cependant, dès 1994, une stabilisation avait été observée, l'effet des thérapeutiques s'ajoutant dès lors à ceux de la prévention.

4.2.6 Situation en Europe

L'incidence annuelle reste faible dans le centre et l'est de l'Europe où l'épidémie est plus récente [Hamers F, 1997]. Parallèlement, on a observé une élévation sensible de l'incidence de certaines maladies sexuellement transmissibles telles que la syphilis. Au cours des trois premiers trimestres de l'année 1997, ont été déclarés en Europe, à l'OMS, un peu moins de 15000 cas de SIDA dont les 2/3 ont été notifiés dans 3 pays : l'Espagne, l'Italie et la France[2]. Le nombre de cas déclarés par rapport à l'année précédente a diminué de 11%.

4.2.7 Situation en France

On dénombre entre 21500 et 23700 le nombre de personnes infectées par le VIH à la date du 30 juin 2000. La mortalité liée au SIDA a chuté de 34% début 1996 et de 40% entre le second semestre 1996 et le premier semestre 1997. Parallèlement, on note une baisse du nombre de cas de SIDA déclarés en 1996. Cette baisse a été constatée dans la plupart des groupes exposés en particulier chez les patients qui connaissaient leur séropositivité et qui avaient bénéficié d'un traitement antirétroviral avant le diagnostic de SIDA.

4.2.8 Conséquences économiques

Il paraît difficile de chiffrer le coût du SIDA. En effet, certains paramètres sont totalement subjectifs, et d'autres varient d'un pays à l'autre. On estime entre 31 840 $ et 135 690 $ les coûts annuels directs de prise en charge hospitalière d'un malade aux USA.

---

[2] European Center for the epidemiological monitoring of AIDS, HIV/AIDS, surveillance in Europe, Quaterly Report 1997:55

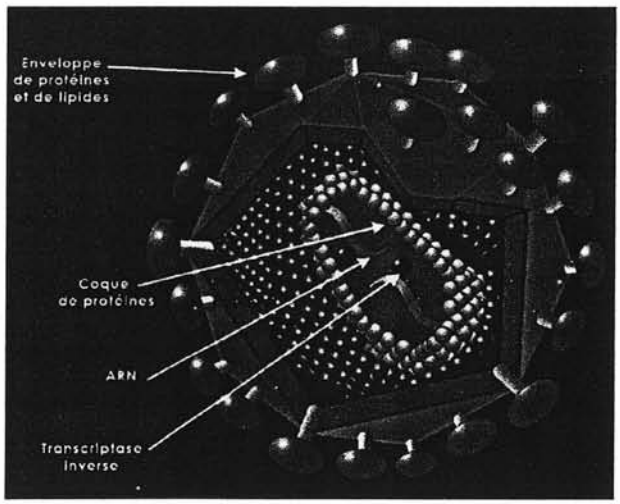
En France, où la séropositivité confère une prise en charge par la sécurité sociale à 100%, ces coûts annuels, selon les évaluations de l'assistance publique s 'élèvent à:

- <10 kf pour un séropositif asymptomatique non traité
- 52 kf pour un séropositif asymptomatique traité par Retrovir®
- 250 à 350 kf pour un patient souffrant de plusieurs infections opportunistes.

Ces chiffres sont à comparer aux quelques dizaines de dollars annuels par habitant que peuvent accorder à la santé les pays en voir de développement.

4.3 Les données virologiques

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des rétrovirus. On désigne du terme rétrovirus tout virus qui possède l'équipement enzymatique nécessaire pour assurer la transcription de son ARN en ADN. Cette transcription est réalisée par la transcriptase inverse. Il s'agit plus précisément d'un lentivirus sous-famille des rétrovirus, qui sont connus pour entraîner des maladies dégénératives lentes après de longues incubations. Deux types de virus responsables du SIDA ont été isolés: le VIH-1 et le VIH-2.



Le virus du SIDA

Ces virus sont caractérisés par la dualité suivante : latence-activation et grande variabilité génétique. Ils activent les lymphocytes T et présentent également un tropisme pour les macrophages et les tissus nerveux. Un phénomène de mort cellulaire (apoptose) spontanée ou induite par les antigènes touchant les lymphocytes présentant le récepteur CD4 (CD4+) survient durant la phase de latence qui succède à la primo-infection et dont la durée est très variable d'un individu à l'autre. Durant cette période, le système immunitaire se dégrade progressivement avec une chute des lymphocytes T activés.

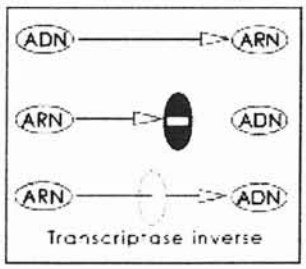
4.3.1 Les éléments constitutifs du virus

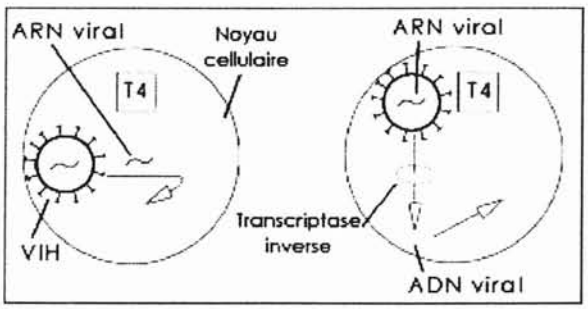
Le VIH est composé de deux parties : la nucléocapside et l'enveloppe. La nucléocapside contient le génome viral formé de l'ARN sous forme mono-caténaire. Le génome du virus comprend les 3 gênes classiques des rétrovirus : (gag), (pol), et (ven) ainsi que les 4 autres gênes propres au VIH : (vif), (ref), (tat) et (rev). Les protéines qui forment la structure du nucléotide sont sous la dépendance du gêne (gag) et la transcriptase inverse est sous la dépendance du gêne (pol). L'enveloppe : elle est constituée par une glycoprotéine spécifique avec une portion intra-membranaire, le glycopeptide gp41, et une partie externe se liant à la molécule CD4 gp/20. Ces trois précurseurs dérivent d'un précurseur commun : la glycoprotéine gp/60 dont la synthèse est sous la dépendance du gêne (env). Le gêne (vpx), dont les fonctions sont encore discutées, appartient au VIH-1 seulement (et non au VIH-2). On ajoute un sous-type 0 au VIH-1, découvert en Afrique, échappant encore partiellement au dépistage par les tests habituels.

4.3.2 Le mode de réplication

Le cycle de réplication du VIH comprend plusieurs étapes :

- la première phase est une phase de fixation sur le récepteur cellulaire
- la seconde phase correspond à la pénétration du virus à l'intérieur de la cellule hôte par fusion de la membrane plasmique de cette cellule avec l'enveloppe
- la troisième phase correspond à la phase de transcription inverse avec intégration à l'intérieur du génome de la cellule.

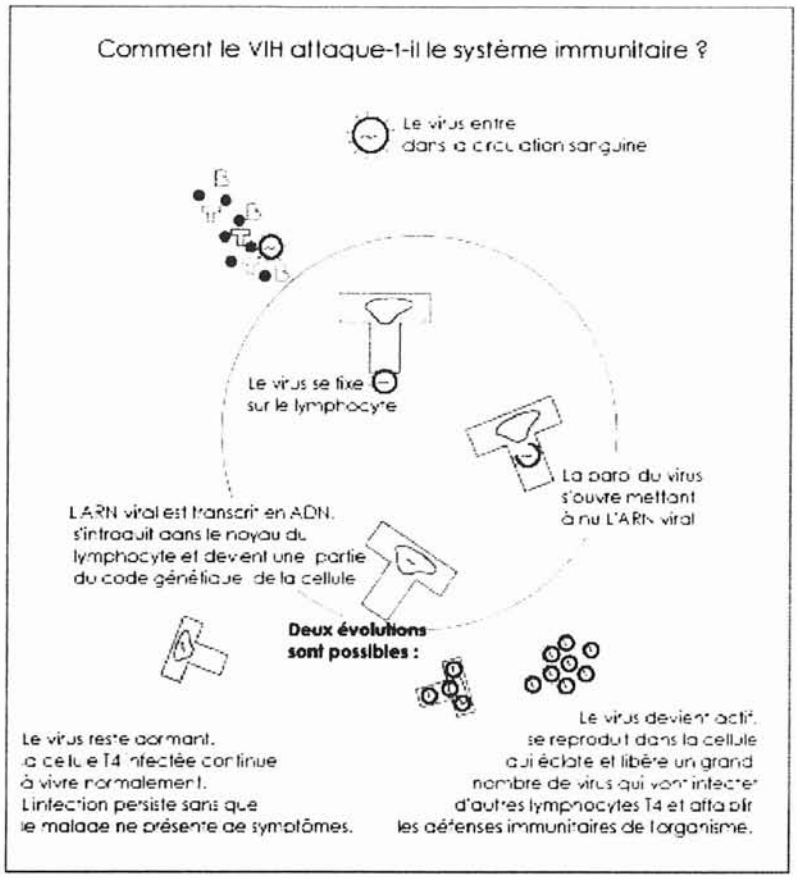




L'ARN viral est transcrit en ADN par la transcriptase inverse ce qui conduit à un hydride ARN/ADN. Il y a par la suite intervention d'une ribonucléase (enzyme qui dirige l'ARN viral), ce qui permet la synthèse d'un brin complémentaire d'ADN. Cet ADN, pro-viral (qui peut rester latent pendant plusieurs années), est ensuite intégré dans le génome cellulaire.

4.4 Les manifestations cliniques de l'infection à VIH et du SIDA

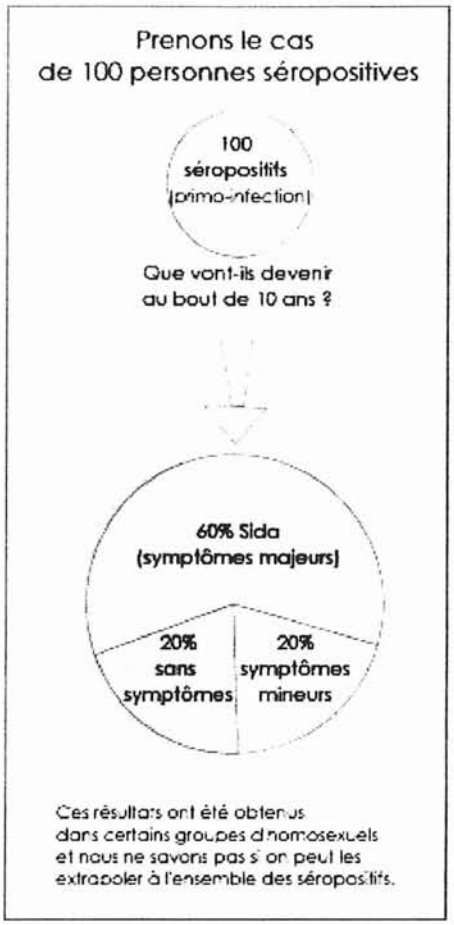
4.4.1 Primo-infection par le VIH



Après contact avec le virus, il semble que l'infection se développe dans une proportion variable de cas. L'infection se traduit par une séroconversion qui survient dans 90% des cas, dans les 15 jours à 3 mois suivant la contamination, indépendamment du mode de celle-ci [Coutlée, 1994 ;]. Cette phase est habituellement silencieuse, elle peut être symptomatique dans 30 à 60% des cas [Bucquet, 1994 ; Cooper, 1985 ; Fox, 1987]. Les signes cliniques sont non spécifiques et variables. Le plus souvent on observe un syndrome mononucléosique associant fièvre, adénopathies, éruptions cutanées, maculo-papuleuses prédominant au visage, odynophagie, myalgies, asthénie, céphalées, nausées, vomissements ou diarrhée [Kinloch de Loes, 1995 ; Niu, 1993]. Les manifestations neurologiques sont exceptionnelles se traduisant par une méningite aiguë lymphocytaire, paralysie faciale, syndrome de Guillain-Barré. Des ulcérations génitales ou buccales peuvent également s'observer. Des symptômes graves et atypiques tels que pneumonie, oesophagite, douleurs abdominales importantes sont rapportés dans 1/3 des cas.

Les signes cliniques peuvent durer de quelques jours à quelques mois avec une médiane de 4 semaines environ. D'un point de vue biologique, on observe une inversion de la formule leucocytaire, un syndrome mononucléosique avec hyper-lymphocytose et apparition de grands lymphocytes bleutés. Une élévation modérée des transaminases peut s'observer et doit faire

rechercher également une primo-infection à cytomégalovirus ou une infection par le virus d'Epstein Barr, et ce au même titre que le VIH.



L'antigène P24 peut être détecté dans le sang et le liquide céphalorachidien. La primo-infection est suivie par l'apparition progressive des anticorps spécifiques et de la disparition habituelle de l'antigène P24. Durant cette période, la prolifération du VIH n'est pas encore contrôlée par le système immunitaire [Clark,1991 ; Daar,1991 ; Pantaleo,1993] Une immuno-suppression transitoire est associée à une virémie intense qui peut occasionner dans quelques cas de véritables infections opportunistes lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm3. Les manifestations cliniques de la primo-infection par le VIH disparaissent spontanément mais l'évolution vers le SIDA est plus rapide chez les patients ayant présenté une séroconversion symptomatique [Sinicco, 1993].

4.4.2 La phase asymptomatique

Elle correspond au type A de la classification CDC de 1993. C'est une phase d'infection classique dite « cliniquement latente » mais « biologiquement active ». La réplication virale est constante dans les organes lymphoïdes avec une recherche positive dans les lymphocytes circulants, facteurs de dissémination de la maladie. A ce stade certaines manifestations peuvent orienter vers le

diagnostic : leucoplasie chevelue de la langue, *molluscum contagiosum*, prurigo chronique ou récidivant, verrues, zona. Toutes ces manifestations doivent faire proposer un test VIH au patient.

4.4.3 Syndrome cachectique dû au VIH

4.4.4 Catégories cliniques

Catégorie A :

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le V.I.H., s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :

- infection V.I.H. asymptomatique ;
- lymphadénopathie persistante généralisée (P.G.L.) ;
- primo-infection symptomatique.

Catégorie B :

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le V.I.H. ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- elles sont liées au V.I.H. ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection V.I.H.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :

- Angiomatose bacillaire,
- Candidose oropharyngée,
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement,
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ,
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38,5°C) ou diarrhée supérieure à 1 mois,
- Leucoplasie chevelue de la langue,
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome,
- Purpura thrombocytopénique idiopathique,
- Salpingite, en particulier lors de complication par des abcès tubo-ovariens,
- Neuropathie périphérique.

Cette classification est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

Catégorie C :

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire, Candidose de l'œsophage,
- Cancer invasif du col,
- Coccidioidomycose, disséminée ou extrapulmonaire,
- Cryptococcose extrapulmonaire,
- Cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois,
- Infection à C.M.V. (autre que foie, rate ou ganglions),
- Rétinite à C.M.V. (avec perte de la vision),
- Encéphalopathie due au V.I.H.
- Infection herpétique cutanéo-muqueuse (ulcères chroniques supérieurs à 1 mois), ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne,
- Histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire,
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois),
- Sarcome de Kaposi,
- Lymphome de Burkitt,
- Lymphome immunoblastique,
- Lymphome cérébral primaire,
- Infection à Mycobactérium avrium ou Kansasii, disséminée ou extra-pulmonaire,
- Infection à Mycobactérium tuberculosis, quel que soit le site (pulmonaire ou extra-pulmonaire)
- Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire,
- Pneumonie à pneumocystis carinii, pneumopathie bactérienne récurrente,
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive,
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente,
- Toxoplasmose cérébrale,
- Syndrome cachectique dû au V.I.H.

Nombres de lymphocytes CD4+ : le résultat le plus bas, mais pas nécessairement le dernier doit être utilisé pour classer un sujet.
La correspondance entre la valeur absolue et le pourcentage est la suivante :

CD4+ > ou = 500/mm3	:	CD4+% > ou = 29
CD4 200 à 499/mm3	:	CD4+% de 14 à 28
CD4+<200/mm3	:	CD4+%<14

Nombre de lymphocytes CD4+	Catégories cliniques		
	A	B	C
	Asymptomatiques primo-infection P.G.L.	Symptomatiques sans critères A ou C	SIDA
> ou = 500/m l	A 1	B 1	C1
200 à 499/m l	A 2	B 2	C 2
<200/m l	A 3	B 3	C 3

4.5 Le suivi biologique du séropositif

Une fois la séropositivité confirmée par deux prélèvements, le bilan initial se doit :

- d'apprécier le retentissement de l'infection par le VIH sur le système immunitaire grâce à la mesure des lymphocytes CD4 (en valeur absolue ou en pourcentage).
- d'évaluer la charge virale qui constitue un élément pronostic majeur
- de rechercher une éventuelle co-infection par les virus des hépatites
- de discuter du traitement à la fois antirétroviral et de la prise en charge préventive des infections opportunistes.

4.5.1 Les lymphocytes T CD4+

Il existe une interaction spécifique entre la molécule CD4 et la glycoprotéine d'enveloppe du virus. Ceci témoigne du tropisme du VIH pour les cellules CD4+. Le chiffre normal de CD4 doit être supérieur ou égal à 500/mm3 ce qui correspond à 30 à 60% avec un rapport CD4/CD8 supérieur à 0,9. La lymphopénie CD4 est un facteur de prédiction de survenue du SIDA et a un rôle déterminant dans le suivi et la décision thérapeutique. Les patients sont dès lors divisés en 3 groupes selon le taux de CD4 :

- supérieur ou égal à 500 CD4/mm3
- de 200 à 500 CD4/mm3
- inférieur à 200 CD4/mm3.

Lorsque le taux de CD4+ est inférieur à 50 CD4/mm3, il convient d'une part de rechercher une infection à CMV par la réalisation d'un fond d'œil et d'autre part une infection à mycobactérie atypique par la réalisation d'hémoculture sur milieu spécifique.

4.5.2 L'ARN du VIH plasmatique : la charge virale

C'est la meilleure approche pour évaluer la réplication du virus dans l'organisme. De plus il semble qu'elle soit prédictive de l'évolution de l'infection, indépendamment de l'information apportée par l'évolution du nombre de CD4. Chez les patients asymptomatiques traités, une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml est considérée comme élevée et peut constituer après contrôle un des arguments en faveur de la mise en route d'un traitement antirétroviral.

Chez les patients traités, elle peut inciter à un changement thérapeutique lorsqu'elle est élevée (supérieure à 100 000 copies). L'objectif du traitement antirétroviral est actuellement de faire en sorte que la charge virale devienne indétectable, en prenant en considération l'évolution du profile des lymphocytes totaux, des CD4 et de l'état clinique.

4.5.3 Les autres marqueurs biologiques

En dehors des marqueurs précédents, il convient de s'assurer de l'absence de co-infection par le virus des hépatites (A, B et C), vérifier les sérologies toxoplasmose et CMV. Des contrôles biologiques réalisés systématiquement visent à vérifier l'observance du traitement tel que la macrocytose et le taux de triglycérides.

Il convient également de surveiller la toxicité des traitements antirétroviraux en réalisant un hémogramme, un bilan hépatique, pancréatique, rénal, musculaire avec une fréquence adéquate, en adaptant cette dernière selon le terrain (éthylisme, hépatopathie). Le dosage plasmatique des antirétroviraux reste rarement proposé.

Devant des sujets suspects de s'être trouvés dans des situations à risque de transmission du VIH et qui demandent ou acceptent de réaliser un test afin de connaître leur statut sérologique. Toute la difficulté réside dans la reconnaissance de ces situations à risque. L'élément déterminant de la transmission est représenté par la quantité de virus présents dans le milieu contaminant. Elle est corrélée au stade de la maladie du patient-source : la charge virale est élevée au stade tardif de la maladie mais aussi lors de la primo-infection.

Dès cette phase, le virus se réplique activement dans l'organisme : 1 à 10 milliards de virus produits chaque jour. Ainsi l'infection peut être contractée auprès d'un patient source en phase de

séroconversion qui ne peut connaître sa séropositivité quand bien même aurait-il réalisé un test diagnostique la veille.

Examens recommandés	Bilan initial	CD4< 500 : bilan tous les 6 mois	CD4 entre 500 et 200 : bilan tous les 3 mois
Sérologie VIH (W. Blot)	+		
NFS. Plaquettes. VS	+	+	+
Lymphocytes CD4-CD8	+	+	+
Antigène p24	+	+	+
Béta2microglobuline	+	+	+
Electrophorèse des protéines	+	+	
Transaminases Gamma GT	+		
Sérologie de la syphilis	+		
Sérologie de l'hépatite B	+		
Sérologie de l'hépatite C	+	Selon bilan initial	
Sérologie de la toxoplasmose	+		
IDR 10 U (tuberculine)	+		
Radiographie du thorax	+		

Chez la femme, un examen gynécologique comportant un frottis est recommandé tous les 6 mois.

4.6 Les tests de dépistage et leurs indications

Dans tous les cas, le test de dépistage ne sera effectué qu'après avoir préalablement informé le patient, et lui avoir indiqué quand et comment lui seront communiqués les résultats par le prescripteur. Deux sérologies de virus sont actuellement connues : VIH-1 le plus répandu actuellement (Europe, Amérique, Asie, Afrique) et VIH-2 présent surtout en Afrique de l'Ouest. Les méthodes de diagnostic biologique dont nous disposons actuellement sont la méthode immuno-enzymatique et le Western Blott.

4.6.1 La méthode immuno-enzymatique :

Elle est couramment dénommée test Elisa. Elle est utilisée en première intention à partir du premier sérum prélevé, deux tests Elisa VIH-1 sont réalisés dont l'un au moins permet aussi le dépistage du VIH-2 : test mixte. Il s'agit une méthode très sensible qui permet de ne pas méconnaître un patient séropositif (quasi absence de faux négatifs). Lorsque ces deux tests sont négatifs, il est possible de conclure que le patient n'est pas séropositif et qu'il n'y a pas d'anticorps anti-VIH dans le sang. Pour autant, il n'est pas possible d'affirmer qu'il n'est pas contaminé et en phase de pré-

séroconversion, s'il s'est trouvé récemment dans une situation à risque, les anticorps apparaissant généralement 20 à 45 jours après la contamination. On considère que seule la négativité d'un test réalisé à 3 mois après la date de prise de risques permet de répondre définitivement à la question posée.

4.6.2 Le Western blot

Il s'agit d'une technique plus complexe, de réalisation plus longue, qui permet d'identifier les différents anticorps anti-VIH dont le patient est porteur. Tout résultat Elisa positif ou douteux confirmé positif par le western blot doit être validé par un second prélèvement avant d'affirmer la séropositivité. Tout résultat Elisa + ou douteux non confirmé en western blot, ou révélant des réactions dissociées stables à 3 mois d'intervalle, doit être considéré comme on spécifique et définitivement négatif en l'absence de nouvelle contamination. Une recherche d'antigènes P24 ou la détection d'ARN viral dans le plasma par technique de PCR peut s'avérer nécessaire lorsqu'un test Elisa est faiblement positif avec un western blot montrant une réactivité partielle à certaines protéines virales. En effet, leur positivité confirmera la primo-infection.

4.6.3 Attitude pratique actuelle (Juin 2001)

- Face à un patient suspect de présenter une infection par le VIH consécutive à une exposition datant de plus de 3 mois : prescription d'un test de dépistage de type Elisa qui sera si nécessaire complété par un western blot.

- Face à un patient consultant alors qu'il présente des signes cliniques pouvant faire évoquer une primo-infection VIH : prescription d'un test Elisa complété par un western blot, complété par soit la recherche d'antigène P24, soit une recherche d'ARN du VIH par PCR.

- Face à un patient consultant précocement après s'être trouvé dans une situation à risque de contamination VIH : prescription systématique d'un test de dépistage de type Elisa complété par un western blot qui permettra de s'assurer que la patient n'était pas antérieurement infecté par le VIH

  C1 : si la consultation a lieu moins de 48 heures après l'exposition, un test prophylactique peut être envisagé et délivré par le centre hospitalier (cf circulaire DGS/DH/DRT/DSS n°98/228 du 9 avril 1998).

  C2 : si la consultation a lieu plus de 48 heures après l'exposition et moins de 3 mois après celle-ci une recherche d'antigène P24 ou d'ARN du VIH par PCR peut être prescrite dès la 4ème semaine après la date d'exposition et un contrôle de la sérologie VIH sera prescrit 3 mois après la date d'exposition.

Il convient de rappeler que seul le médecin prescripteur est habilité à rendre un résultat positif ou négatif. En cas d'initiative propre du patient, le laboratoire ne doit en aucun cas rémettre le résultat des tests. Le médecin praticien ou le spécialiste sera à même de donner des informations sur la prise en charge, le suivi, et contribuera à dédramatiser, à accompagner le patient ou à l'hospitaliser dans un service spécialisé le cas échéant

4.7 Le traitement antirétroviral

La prise en charge du patient séropositif a beaucoup évolué au cours des 4 dernières années. L'avènement des antiprotéases a bouleversé le pronostic de la maladie et a conduit à des recommandations de traitement précoce. Mais au fil des ans, les antirétroviraux et pas seulement les antiprotéases, en faisant la preuve de leur efficacité, ont également révélé une certaine toxicité cumulative dans la plupart des cas. L'arsenal thérapeutique comporte actuellement une quinzaine de médicaments appartenant à 3 familles bien distinctes

- analogues nucléosidiques de la reverse transcriptase (NRTI) : AZT, ddI, ddc, d4T, 3TC, abacavir
- analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) : névirapine, efavirenz, delavidrine, loviride
- inhibiteurs de protéases (IP) : ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprénavir.

4.7.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

4.7.1.1 Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Ils doivent être métabolisés en composés tri-phosphorylés pour être actifs. Ils inhibent la reverse transcriptase par compétition avec les analogues nucléosidiques et bloquent l'élongation de la chaîne d'ADN proviral.

Cette famille comprend actuellement six molécules dont le chef de file est la zidovudine (RETROVIR®). Les autres molécules sont la didanosine (ddi) VIDEX®, la zalcitabine (ddc) HIVID®, la stavudine (d4T) ZERIT®, la lamivudine (3TC) EPIVIR®, l'abacavir ZIAGEN®.Une association AZT et 3TC (COMBIVIR®) fait également partie de cette classe thérapeutique.

Toutes ces molécules perdent de leur activité antivirale à la suite de développement de mutation de la transcriptase inverse, avec une vitesse d'émergence et un degré de résistance variable en fonction des médicaments.

Les principaux effets indésirables sont représentés par des troubles hématologiques (anémie), neurologiques (neuropathies périphériques) principalement avec ddi et d4T, musculaires (AZT) des pancréatites ont également été rapportées avec ddi et d4T. Avec les nouvelles molécules antirétrovirales, on observe davantage de réactions dermatologiques telles que les syndromes d'hypersensibilité avec l'abacavir. On insiste actuellement sur la survenue de mitochondriopathies

Les associations déconseillées sont principalement la zalcitabine avec la lamivudine (antagonisme probable), la zidovudine et la stavudine (antagonisme in vitro et in vivo), la zalcitabine et la didanosine et la zalcitabine avec la stavudine en raison du risque majoré de toxicité neurologique [Havlir, 1998].

Coupe d'une mitochondrie (matrice (1) et crêtes (2))

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Reverse Transcriptase (INRT)

Ils doivent être métabolisés en composés triphosphorylés pour être actifs. Ils inhibent la reverse transcriptase par compétition avec les analogues nucléosidiques et bloquent l'élongation de la chaîne d'ADN proviral.

DCI Nom commercial	**Zidovudine (AZT)** **Retrovir®**	**Didanosine (ddI)** **Videx®**	**Zalcitabine (ddC)** **Hivid®**	**Stavudine (d4T)** **Zerit®**	**Lamivudine 3TC)** **Epivir®**	**Abacavir (1592U89)** **Ziagen®**	**(AZT/3TC)** **Combivir®**
Laboratoire	Glaxo-Wellcome	BMS	Roche	BMS	Glaxo-Wellcome	Glaxo-Wellcome	Glaxo-Wellcome
Présentation	Gélules à 100, 250 mg, cp à 300 mg, solution buvable	Gélules gastro-résistantes à 400 mg	cp à 0.750, 0,375 mg	Gélules à 15, 20, 30 et 40 mg	cp à 150 mg, solution buvable	cp à 300 mg, solution buvable	cp à 300/150 mg
Posologie moyenne	200 mg X 3 300 mgX 2	400 mg en 1 prise/j à jeun	0,75 mg X3	30 à 40 mg X 2 de préférence à jeun	150 mg X 2	300 mg X 2	1 cp X 2
Biodisponibilité	60 %	40 % (diminuée par l'alimentation)	85 %	86 %	86 %	83 %	Voir caractéristiques
Demi-vie plasmatique	1.1h	1.6 h	1.2h	3.5h	3-6h	1.5h	Rétrovir et Epivir
Demi-vie intracellulaire	3h	12h	3h	3.5h	12h		
Passage dans le LCR	50 %	21 %	20 %	39 %	12%	30-44 %	
Principaux effets indésirables	Troubles hématologiques (anémie, neutropénie) Myopathies	Pancréatites Neuropathies périphériques, Insuffisance hépatique, hyperuricémie	Neuropathies périphériques, pancréatites, stomatites	Neuropathies périphériques doses dépendantes, toxicité pancréatique et hépatique	Bonne tolérance toxicité hématologique si associé à AZT	réactions pouvant être graves d'hypersensibilité (3 %) dans les 6 premières semaines	
Effets communs	Atteintes mitochondriales et acidose lactique						
Principales interactions	CI : stavudine, ribavirine	médts neuro et pancréatotoxiques	CI : lamivudine	CI : zidovudine	CI : zalcitabine		

4.7.1.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Ils sont actifs directement. Ils inhibent la reverse transcriptase par compétition avec les analogues nucléosidiques et bloquent l'élongation de la chaîne d'ADN proviral. Il existe actuellement 3 molécules mises sur le marché : la névirapine (VIRAMUNE®), l'éfavirenz (SUSTIVA®) et la delavirdine (RESCRIPTOR®, ATU nominative). Une résistance à ces molécules peut se développer en quelques semaines. Elle est en général le résultat d'une mutation unique qui est souvent croisée entre les inhibiteurs non nucléosidiques, cela limitant donc leur utilisation à des associations thérapeutiques.

L'apparition d'effets indésirables fréquents, d'environ 1/3 des cas, limite leur utilisation et oblige parfois à l'arrêt de cette classe dans 25 à 35% des cas. Les principaux effets indésirables rapportés sont d'ordre dermatologiques allant de la simple éruption au véritable syndrome de Lyell (cette réaction peut être limitée en respectant une demi dose pour la névirapine pendant les 2 premières semaines de traitement). L'éfavirenz provoque surtout des troubles neurologiques à type de vertiges, dépression, ou modification de l'humeur dans 30 à 50% des cas. Ils disparaissent habituellement en 4 à 6 semaines.

DCI Nom commercial	**Nevirapine** **Viramune**	**Efavirenz (DMP 266)** **Sustiva**
Laboratoire	Boehringer-Ingelheim	Dupont Pharma
Présentation	cp à 200 mg susp buv à 10 mg/ml	Gélules à 50 mg, 100, 200 mg ; susp buv
Posologie moyenne	200 mg/j pendant 14 jours puis 200 mg X2/j	600 mg en 1 prise au coucher
Biodisponibilité	>90%	42 %
C inhibitrices in vitro	CI50 : 22 µg/ml	CI90 : 0.5 à 7.8 µg/ml
Effet sur le cytochrome P450	Inducteur	Inducteur
Demi-vie plasmatique	25-30h	40-50h
Liaison aux protéines	60 %	99.5 %
Passage dans le LCR	45 %	0.26-1.2 %
Principaux effets indésirables	Hypersensibilité : allergies cutanées (30 %), troubles hépatiques	Éruptions cutanées, troubles psychiques (vertiges, insomnies, dépression)
Principales interactions médicamenteuses	CI : kétoconazole	CI : cisapride, midazolam, triazolam

4.7.2 Les antiprotéases (inhibiteurs de protéases, IP)

Leur mise sur le marché en 1996 a révolutionné le traitement du SIDA. Leur association avec les inhibiteurs de la transcriptase inverse a permis un gain notable en matière de morbi-mortalité. Ils bloquent la phase de maturation des nouveaux virus en inhibant la protéase. Il existe actuellement 7 molécules :

- le nelfinavir : VIRACEPT®
- l'indinavir : CRIXIVAN®
- le ritonavir : NORVIR®
- le saquinavir : INVIRASE®
- le saquinavir soft gel : FORTOVASE®
- l'amprénavir : AGENERASE®
- le lopinavir/ritonavir KALETRA®.

Ces molécules donnent des résultats similaires sur le plan antirétroviral bien que n'ayant pas été strictement comparées entre elles.

4.7.2.1 Mécanisme d'action :

La protéase du VIH joue un rôle essentiel dans la réplication du virus. Les protéines qui sont impliquées dans la modification post-traductionnelle sont les glycoprotéines gag et gag-pol. Après son anté-excision, la protéase libèrera ces même glycoprotéines pour libérer les différents peptides ayant des fonctions structurelles et enzymatiques. L'inhibition de la protéase empêchera donc la formation et le relâchement des particules infectieuses du VIH. La protéase est un dimère constitué de 2 chaînes identiques de 99 acides aminés. Elle appartient à la famille des protéases aspartiques mais elle se distingue suffisamment des protéases aspartiques humaines pour permettre la mise au point d'inhibiteurs à spécificité élevée.

La recherche fondamentale a réussi à produire ces inhibiteurs après modélisation du site actif de la protéase de manière compétitive. Leur action aboutit à la formation de particules virales immatures et non infectieuses. Par rapport aux inhibiteurs de la transcriptase inverse, ces composés ont l'avantage d'agir sur des cellules qui ont intégré le génome viral et sont en phase de réplication active. L'activité antivirale au stade post-traductionnel leur confère un effet sur les cellules « infectées chroniques » tels que les monocytes et les macrophages.

Les Antiprotéases

Bloquent la phase de maturation des nouveaux virus en inhibant la protéase.

DCI Nom commercial	Nelfinavir Viracept®	Indinavir Crixivan®	Ritonavir Norvir®	Saquinavir Invirase®	Saquinavir EOF Fortovase®	Amprénavir Agenerase®	Lopinavir/ritonavir ABT 378 Kaletra®
Laboratoire	Produits Roche	Merck	Abbott	Produits Roche	Produits Roche	Glaxo-Wellcome	Abbott
Présentation	cp 250 mg, poudre 50 mg/g	Gélules 200, 400 mg	capsules 100 mg ; sol buvable	Gélules 200 mg	Capsules 200 mg	Capsules 150 mg ; sol buv	Capsules 100 mg
Posologie moyenne	1 250 mg X 2 750 mg X 3	800 mg X 3 à jeun	600 mg X 2	600 mg X 3	1200 mg X 3	1 200 mg X 2	3 caps X2
Biodisponibilité	70 à 80 %	60-65%	60- 75 %	4 %	30 %	35 à 90 % (sol=86 % BD caps)	
C inhibitrices in vitro	CI95 = 0.04 µg/ml	CI95 = 0.035-0.07 µg/ml	CI90 = 2.1 µg/ml	CI95 = 0.038 µg/ml	CI95 = 0.038 µg/ml	CI50 = 0.006 µg/ml	CI50 = 0.09 µg/ml
Effet sur le cytochrome P450			Inhibiteur très puissant (associé aux autres antiprotéases)				
1/2vie plasmatique	2-4 h	2 8 h	3-5 h	1-2 h	1-2 h	2-10 h	3-5 h
Liaison aux protéines	>98 %	60-65 %	98-99 %	98 %	>97 %	90 %	98-99 %
Passage dans le LCR	négligeable	Bonne diffusion	négligeable	négligeable	négligeable	négligeable	négligeable
Principaux effets indésirables	Troubles digestifs : diarrhées (30%), selles molles, flatulences, éruptions cutanées	Lithiases symptomatiques des voies urinaires (4 à 13%), hyperbilirubinémie, atteintes cutanées et des phanères	Troubles digestifs concentration-dépendants : nausées (50%), vomissements,, douleurs abdominales, diarrhées (45%), selles molles, dysgueusies (12%) Troubles du SNC : paresthésies buccales (27%) neuropathies périphériques (15%), vertiges	Neuropathies périphériques (4%), diarrhées (17 à 20%), gêne abdominale, nausées	Neuropathies périphériques (4%), diarrhées (17 - 20%),, gêne abdominale, nausées	Eruptions cutanées modérées, rares syndromes de Steven-Johnson paresthésies péribuccales, troubles de l'humeur	Troubles digestifs : diarrhées, selles molles
Effets indésirables communs	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie, diabète, cétose, acidose métabolique, lypodystrophies avec lipomatose rétrocervicale (bosse de bison), fonte graisseuse au niveau des membres, accumulation abdominale des graisses						
Principales interactions médicamenteuses	CI :quinidine, atorvastatine, cérivastatine, simvastatine, cisapride, rifampicine, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis	CI : cisapride, rifampicine, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, clozapine, piroxicam, propoxyphène	CI : bépridil, antiarythmiques, atorvastatine, cérivastatine, simvastatine, cisapride, rifampicine, rifabutine, BZD sauf alprazolam, oxazepam, lorazepam, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis	CI : atorvastatine, cérivastatine, simvastatine, cisapride, rifampicine, rifabutine, millepertuis	CI : atorvastatine, cérivastatine, simvastatine, cisapride, rifampicine, rifabutine, millepertuis	CI : bépridil, atorvastatine, cérivastatine, simvastatine, cisapride, rifampicine, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis	CI : atorvastatine, cérivastatine, simvastatine, lorvastatine

Commentaires :

- Interactions antiprotéases et statines : forte liaison aux protéines + métabolisation par l'isoenzyme 3A4 (cytochrome P450) : augmentation du risque de myopathie.
- Conservation entre 2 et 8°C : Norvir et ABT 378/r
- Crixivan est régulièrement associé au Norvir, ce qui permet de le donner en 2 prises par jour et Crixivan peut être pris avec un repas en même temps que le Norvir.
- Il est conseillé de boire au moins 1.5l d'eau par jour avec Crixivan pour diminuer les risques de lithiase

4.7.2.2 Effets indésirables des IP

Ils sont essentiellement d'ordre digestif et sont communs à tous les antiprotéases à type de nausées, vomissements, diarrhées. Ritonavir et nelfinavir semblent être ceux qui sont le plus souvent responsables de tels effets indésirables. Des effets neurologiques sont classiques, à type de paresthésies péri-orales et périphériques avec le ritonavir, de même qu'une augmentation des transaminases et des triglycérides. Une hyperbilirubinémie dose-dépendante et transitoire est à signaler avec l'indinavir. Pour ce dernier, à des doses plus élevées, 3 à 5% des patients présentent des lithiases rénales vraisemblablement induites par une cristallurie, sa solubilité en milieu aqueux étant faible. Une hydratation suffisante permet de prévenir de tels accidents. Le nelfinavir est volontiers responsable d'une asthénie avec baisse des capacités de concentration. Un phénomène complexe de redistribution des graisses est noté à type de lipodystrophies avec lipomatose cervicale (aspect bosse de bison) et fonte graisseuse des membres (« *slim* » syndrome) et redistribution avec accumulation abdominale. Des désordres lipidiques à type d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie ont été régulièrement rapportés. L'insulino-résistance responsable d'un diabète avec cétose et acidose métabolique sont notés pour la plupart des molécules de cette classe. L'augmentation du risque de myopathie est liée à l'association d'IP avec les statines, expliquée par la forte liaison protéique et leur métabolisme commun par le cytochrome 3A4.

4.7.2.3 Pharmacocinétique

Les 3 molécules les plus connues, que sont le saquinavir, le ritonavir, et l'indinavir ne sont utilisées que *per os*. L'absorption est bonne pour le ritonavir et l'indinavir puisque la biodisponibilité atteint 60%, alors qu'elle est plus faible pour le saquinavir avec une absorption d'environ 4%. La liaison aux protéines plasmatiques est très importante pour le saquinavir et le ritonavir puisque proche de 100%, un peu plus faible pour l'indinavir, aux alentours de 60%. Leur volume de distribution est très variable allant de 0,4 l à 10 l/Kg. Les molécules sont métabolisées dans le foie par les cytochromes P450. Ainsi, les antiprotéases et à moindre degré les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse interagissent fortement avec le cytochrome 3A4. Ils peuvent donc inhiber le métabolisme des substrats de ce cytochrome. Le pouvoir inhibiteur de chacun est par ordre décroissant : NORVIR® > CRIXIVAN® = VIRACEPT® = AGENERASE® > INVIRASE®. Il n'existe pas de métabolite actif et l'excrétion est principalement hépato-biliaire, aux alentours de 90 à 95%. La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique bien qu'il n'y ait pas eu d'étude spécifique de grande ampleur menée à cet effet. Seul l'indinavir (CRIXIVAN®) traverse la barrière hémato-encéphalique avec un passage dans le LCR aux alentours de 20%.

4.7.2.4 Interactions médicamenteuses

Elles sont classiques avec la rifampicine et la rifabutine, utilisées dans la prévention et dans le traitement des infections à mycobactéries. Ils accélèrent le métabolisme des IP par induction du système enzymatique du cytochrome P450. Ils diminuent les concentrations plasmatiques de ces agents antiviraux à des niveaux inférieurs à ceux requis pour qu'ils puissent exercer leurs effets thérapeutiques. Si un métabolite est toxique, une induction peut majorer un effet indésirable.

4.7.2.5 Les résistances virales

L'un des problèmes principaux lorsque l'on utilise des antiprotéases est la facilité avec laquelle les souches virales résistantes sont sélectionnées, surtout aux posologies les plus modérées. En monothérapie, cette résistance apparaît souvent dès la 12ème semaine de traitement. Pour en retarder l'émergence, on recommande actuellement de les utiliser en combinaison double ou triple avec un inhibiteur de la transcriptase inverse. De plus, ces combinaisons aboutissent, en principe, à des effets synergiques améliorant aussi de façon significative l'efficacité de ces traitements.

4.7.3 Les schémas thérapeutiques (actualisation FDA en Annexes)

Il est actuellement admis que l'association de 3 ou 4 médicaments (3 NRTI, 2 NRTI + 1 NNRTI, 2 NRTI + 1 IP, 2 NRTI + 1 NNRTI + 1 IP, 2 NRTI + 2 IP) permet de réduire de façon considérable la mortalité liée au VIH. Une réduction de la charge virale VIH-1 et une ascension significative des lymphocytes CD4 est observée chez 60 à 80% des patients relevant de telles associations. Un schéma associant 2 NRTI + 1 IP est la combinaison la plus prescrite. Son efficacité a été prouvée par de nombreuses études. Elle est active quel que soit le niveau de la charge virale. En revanche, de nombreuses interactions médicamenteuses sont décrites avec les IP. De même les effets secondaires sont loin d'être négligeables en particulier en ce qui concerne les troubles lipidiques et leurs conséquences (lipodystrophie, athérome,...). Enfin, l'adhésion thérapeutique à un traitement comportant des IP est souvent imparfaite en raison du nombre non négligeable de comprimés à absorber, tout comme les conditions diététiques habituellement associées.

L'avenir. L'association de 3 nucléosides (3 NRTI ou 2 NRTI + 1 NN) tend actuellement à être de plus en plus utilisée. Il semble que ces associations peuvent être prescrites quel que soit le niveau de la charge virale. Le risque de telles associations est lié au phénomène de classe. L'efficacité à long terme reste à évaluer. Plusieurs études évaluent actuellement l'intérêt que pourrait avoir le remplacement d'un IP par un NNRTI chez les patients bien contrôlés sur le plan virologique. Les résultats préliminaires disponibles semblent encourageants. La place de l'hydroxyurée en association avec le ddi du T-20 (inhibiteur de la fusion) ou des anti-intégrases reste à définir.

5 Détail des observations

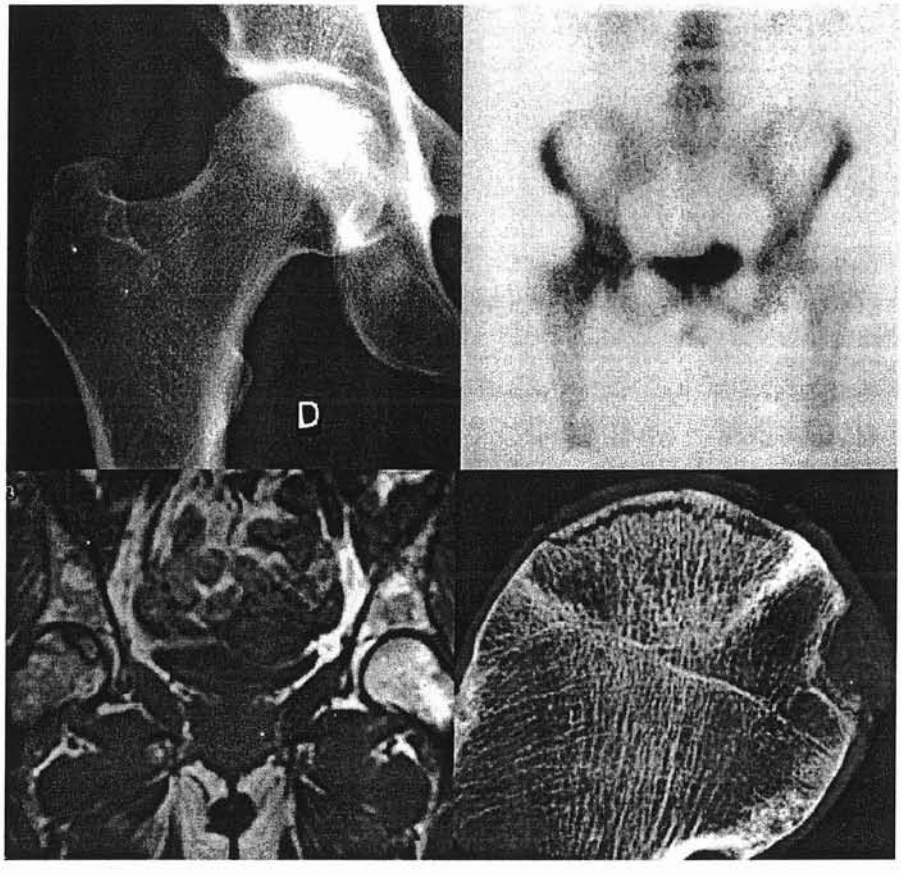
5.1 Observation N°1

Il s'agit d'une patiente née en 1962, hospitalisée pour une cruralgie droite de rythme mécanique. Cette patiente, séropositive pour le VIH; est actuellement au stade SIDA déclaré et bénéficie d'une tri-thérapie anti-rétrovirale incluant des anti-protéases depuis 1996. Elle est toxicomane à l'héroïne et consomme occasionnellement de l'alcool. Ses autres antécédents sont marqués par une hernie discale L4L5 découverte en 1998 à l'occasion d'une lombosciatalgie et une amygdalectomie. Concernant l'histoire HIV, la séropositivité est connue depuis 1986. Elle a présenté une candidose buccale en avril 1993, une rétinite probablement à CMV en décembre 1994, une toxoplasmose cérébrale et oculaire en octobre 1995, avec syndrome cérébelleux séquellaire et une cécité droite, une aspergillose en mars 1995 avec bouffée délirante aiguë. Enfin notons un purpura pancytopénique iatrogénique en avril 1995. Elle est actuellement au stade C2, l'index de Karnoffski est à 70%.

L'histoire rhumatologique débute en septembre 2000 par l'apparition d'une douleur inguinale droite, d'évolution brutale, suite à un effort de soulèvement. Cette douleur a irradié dans un second temps à la face externe de la cuisse droite jusqu'au genou. Actuellement elle décrit une douleur permanente à la moindre mobilisation de la hanche. Son traitement actuel associe: ZERIT® 80 mg/j, EPIVIR® 300 mg/j, SUSTIVA® 600 mg/j associé à de l'ADIAZINE®, du MALOCIDE®, de la LEDERFOLINE®, de l'ELISOR® et du PONSTYL®. Cette tri-thérapie a été instaurée et poursuivie depuis décembre 1998. Auparavant, elle bénéficiait de l'association ZERIT®/ EPIVIR®/ NORVIR®, ce dernier étant rapidement arrêté en raison de l'apparition de diarrhées persistantes. D'octobre 1996 à décembre 1998, le traitement associait: ZERIT®/ EPIVIR®/ CRIXIVAN®.

A l'admission dans le service, la patiente était en bon état général, apyrétique. L'examen clinique ne montre pas de douleur systématisée et les manœuvres d'élongation radiculaire sont indolores. En revanche, la mobilisation de la hanche droite est douloureuse dans certains méridiens, notamment en rotation interne, alors que la rotation externe et la flexion sont indolores. L'examen du rachis lombaire, de la charnière lombo-sacrée, et du genou droit ne révèle pas d'anomalies particulières. Il n'existe pas d'amyotrophie quadricipitale. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques, les cutanés plantaires en flexion. Le reste de l'examen somatique ne note qu'un syndrome cérébelleux avec dysmétrie et démarche ébrieuse.

Biologiquement, il n'y a pas de syndrome inflammatoire, pas d'anomalie du bilan de la coagulation ou de la fonction rénale. On ne relève aucun signe d'auto-immunité et il n'y a pas de complexes immuns circulants. Les sérologies d'hépatites A, B et C sont négatives.



Bilan radiologique : aspect typique d'ONATF à droite. La radiographie montre une condensation et une perte de la sphéricité de la tête fémorale. La scintigraphie osseuse montre une zone d'hypofixation intra-capitale. L'IRM en séquence T1 découvre une zone de séquestre délimitée par un liseré en hyposignal. L'examen radiologique de la pièce anatomique confirme la nécrose aseptique à l'examen bactériologique et anatomo-pathologique.

La radiographie de bassin ne montre pas d'anomalie de l'articulation coxo-fémorale, mais il existe une perte de sphéricité de la tête fémorale droite. La scintigraphie osseuse découvre quant à elle une plage d'hypofixation intra-capitale cernée d'un liséré hyperactif signant une très probable ONATF. L'IRM confirme la présence d'une plage de nécrose antéro-supérieure en hyposignal en T1 et T2, associée à un discret épanchement intra-articulaire. Il existe par ailleurs un début d'affaissement de la zone de nécrose et un oedème médullaire du col fémoral droit. Enfin on ne note aucun signe d'ONATF de la tête fémorale gauche.

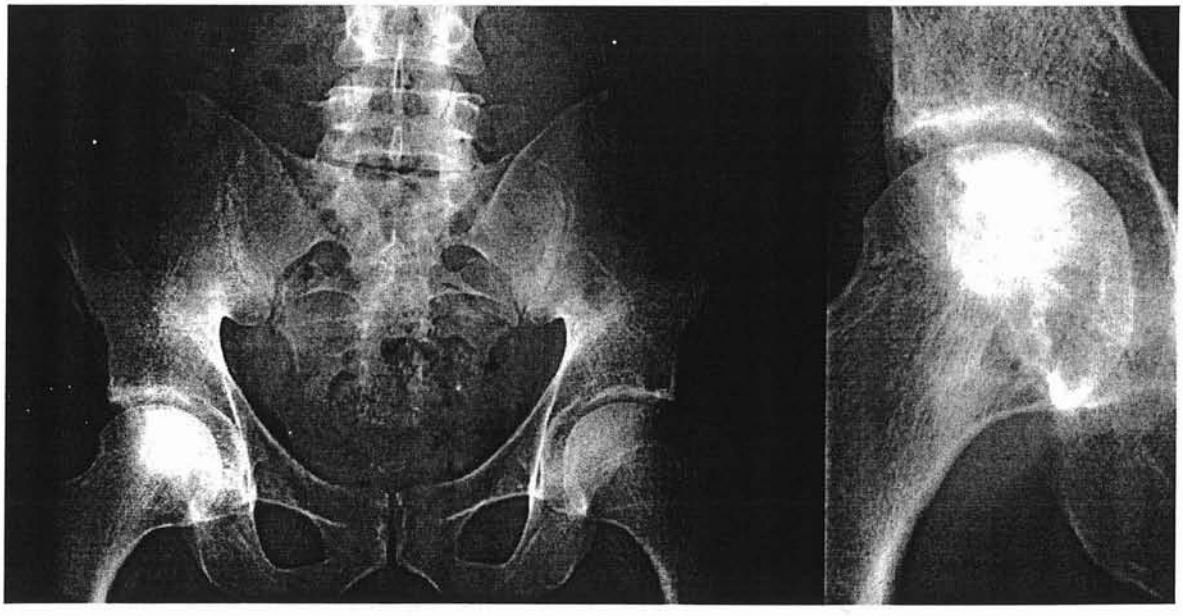
Devant cette ONATF de stade III, le traitement médical se révélant inefficace, une indication chirurgicale est retenue. Les suites chirurgicales de l'arthroplastie se déroulent sans problème particulier, la rééducation se déroule normalement. L'examen macroscopique et microscopique de la pièce opératoire révèle une ostéonécrose caractéristique de 1,5 cm2 en parfaite concordance avec ce que laissait supposer l'examen IRM.

5.2 Observation N°2

Monsieur P., né en 1959, ancien toxicomane substitué par METHADONE® est régulièrement suivi pour une infection à VIH1 découverte en 1985. Il est Actuellement au stade A1 selon la classification de CDC de 1993. Parmi ses antécédents on note une paralysie faciale gauche périphérique, une sérologie positive à HVC et HVB, sans signe de cytolyse hépatique. Ses autres antécédents sont marqués par une appendicectomie, une chirurgie des canaux carpiens et une fracture bi-malléolaire droite.

Son traitement antirétroviral comporte une association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : COMBIVIR® (AZT 300mg/j + 3 TC 150mg/j) 1cp 2x/J depuis mars 1998 et un antiprotéase (VIRACEPT® 2cp/J) débuté également en mars 1998. Il souffre depuis quelques semaines d'une douleur de la hanche droite.

Biologiquement, il existe sur l'hémogramme une macrocytose sans anémie. Le taux de CD4 est satisfaisant à 841/mm3 soit 31% des lymphocytes totaux. La charge virale est indétectable. Le bilan hépatique est normal hormis une élévation du taux des gamma glutamyl transférases. Il n'existe pas par ailleurs de syndrome inflammatoire.



Radiographie de bassin de face : aspect caractéristique d'ONATF droite avec trame hétérogène et aspect martelé de la tête fémorale

Les radiographies centrées sur la hanche droite montrent une déminéralisation du pôle supéro-interne de la tête fémorale droite avec un discret enfoncement de la plaque osseuse sous-chondrale, avec ostéosclérose périphérique évoquant une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale droite. L'examen IRM confirme ce diagnostic, et permet par ailleurs de mettre en évidence des lésions débutantes d'ONATF à gauche.

IRM des têtes fémorales : aspect typique d'ONATF à droite.

Dans un premier temps, après avis spécialisé, une mise en décharge à l'aide de cannes anglaises associée à un traitement anti-inflammatoire et antalgique permet une amélioration de la symptomatologie douloureuse. Compte tenu de l'efficacité du traitement médical, l'indication chirurgicale n'a de fait pas été retenu.

Au total : il s'agit d'un patient de 41 ans, HIV+ depuis 1985, au stade A1, qui a souffert d'arthralgies de hanche évoluant en quelques semaines, imputables à une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale droite. Ce diagnostic a pu être confirmé par un examen IRM, qui a, par ailleurs, mis en évidence une atteinte controlatérale au stade de début. Un traitement par anti-inflammatoires et une mise en décharge selon les modalités habituelles a été instaurée et a permis une évolution favorable.

5.3 Observation N°3

Monsieur S. né en 1960 est régulièrement suivi pour une infection par le VIH1 au stade C3 en raison d'un antécédent de candidose oesophagienne. Son traitement antirétroviral comporte une tri-thérapie à base de 2 analogues nucléosidiques de la transcriptase reverse : RETROVIR® 600mg/J et EPIVIR® 1cp 2x/J associés à un antiprotéase CRIXIVAN® 1200mg/J. Par ailleurs son traitement comporte : MALOCID® 1cp/semaine, DISULONE®, 1cp 2x/semaine, et OSFOLATE® 25, 1cp/semaine.

La tri-thérapie a été débutée en 1997. Fin novembre 1997, le patient a ressenti une douleur du pli inguinal droit.

Biologiquement, les différentes constantes usuelles sont conservées, le bilan hépatique et la fonction rénale ne sont pas perturbés. La bilirubinémie est légèrement élevée. En revanche, il existe une hyper-triglycéridémie à 2,35g/l. La glycémie est normale. Le taux de CD4 est à 298/mm3 mais la charge virale est indétectable.

Sur le plan radiologique et IRM il existe une ostéonécrose aseptique des têtes fémorales assez étendue à droite. Un traitement chirurgical est décidé avec mise en place d'une arthroplastie totale à droite. L'abstention thérapeutique est décidée en ce qui concerne la tête fémorale gauche. Une rééducation fonctionnelle a été réalisée.

L'évolution notée en avril 2000 est satisfaisante. L'état général est conservé. Le taux de CD4 est à 298/mm3 et la charge virale devient détectable, cependant basse à 1080 copies/ml. Son nouveau traitement comporte dès lors ZERIT®, VIDEX® et VIRAMUNE®.

Au total : il s'agit d'un patient de 41 ans, traité par tri-thérapie, qui souffre depuis novembre 1997 d'une ostéonécrose des têtes fémorales, asymptomatique à gauche, ayant conduit à une arthroplastie de hanche droite en février 1998.

5.4 Observation N°4

Monsieur C., né en 1965, est suivi pour une infection par le VIH1 depuis 1989. Il est classé C3 en raison d'une candidose oesophagienne. Il bénéficie d'une tri-thérapie anti-rétrovirale comprenant RETROVIR®, EPIVIR® et CRIXIVAN® depuis 1996. Les antiprotéases ont du être changés à deux reprises en raison de la survenue d'effets indésirables (arrêt du CRIXIVAN® en 1996 – NORVIR® – INVIRASE® en 1997 puis VIRACEPT® en décembre 1997).

En 1997, la tri-thérapie comportait RETROVIR®, EPIVIR® et INVIRASE®. En 1998, il bénéficie de l'association COMBIVIR® et VIRACEPT®. Enfin, parmi les autres antécédents liés au VIH, on note une pneumocystose en 1996 et une orchi-épididimyte droite.

La survenue de gonalgies droites invalidantes et persistantes conduisent alors à la réalisation d'examens complémentaires.

- le bilan biologique ne montre alors qu'une hypertriglycéridémie à 2 fois la normale avec un bilan phosphocalcique normal. Le taux des CD4 est à 368/mm3 soit 21% des lymphocytes totaux et une charge virale à 4 log.
- le bilan radiologique, comportant des radiographies centrées sur les têtes fémorales et une exploration IRM des hanches confirme la présence d'une ostéonécrose de la tête fémorale droite.

Le traitement par anti-inflammatoires permet une sédation des douleurs, récidivant à l'arrêt des AINS. Un avis chirurgical initialement sollicité n'a pas retenu l'indication d'une arthroplastie, compte tenu de l'effet bénéfique du traitement médical.

Le patient n'est pas encore complètement rétabli, mais il n'y a pas de limitation des amplitudes de l'articulation coxofémorale tant active que passive à droite, alors qu'on note cependant une boiterie.

Au total : il s'agit d'un patient de 35 ans, HIV+, souffrant depuis 18 mois après l'introduction d'un antiprotéase (VIRACEPT®) d'une gonalgie droite en rapport avec une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale droite. A noter l'existence d'une hypertriglycéridémie à 2 fois la normale. Les douleurs sont soulagées par la prise d'anti-inflammatoires et d'antalgiques, ce qui a permis de ne pas retenir une indication chirurgicale.

5.5 Observation N°5

Monsieur P., né en 1969, est suivi pour une infection VIH1 au stade B3 (classification CDC 93). Il souffre de douleurs inguinales bilatérales, essentiellement mécaniques, prédominant lors des changements de position, surtout lors du passage à l'orthostatisme. L'examen clinique est sensiblement normal. Le patient est apyrétique. Il n'y a pas d'amaigrissement notable. Son traitement comporte une tri-thérapie depuis 1997 avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : RETROVIR® 600mg/J et EPIVIR® 2cp/J associés à un antiprotéase (INVIRASE® 3 gélules 3x/J). En ce qui concerne ses douleurs inguinales, un traitement symptomatique par COLTRAMYL® a été proposé avec un succès partiel.

Biologiquement, il existe une leucopénie modérée à 3000 leucocytes/mm3. Les lymphocytes CD4 sont à 348/mm3 soit 20% des lymphocytes totaux et la charge virale est indétectable. Les enzymes musculaires sont normales et il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique.

Un bilan radiologique complet, avec radiographies standard, exploration IRM et scintigraphie osseuse, découvre une ostéonécrose des têtes fémorales de stade III à droite (intéressant les 2/3 de la tête fémorale) et de stade I à gauche.

En avril 1998, le patient bénéficie d'un traitement chirurgical avec une arthroplastie totale de hanche droite devant l'échec du traitement médical. L'abstention chirurgicale est décidée pour la hanche gauche en 1998, et il n'est pas retenu non plus d'indication de forage médullaire.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire conclut à un aspect typique d'ostéonécrose de la tête fémorale avec synoviale et capsule articulaire modifiées par des lésions inflammatoires communes. Il n'est pas noté de signe de malignité.

L'évolution post-opératoire a été satisfaisante, malgré l'apparition d'un syndrome fébrile qui s'est estompé au bout de quelques jours. La reprise de l'orthostatisme s'est effectuée normalement et une rééducation centrée sur le moyen fessier a été entreprise.

Dans un second temps les douleurs de hanche gauche se sont aggravées conduisant à retenir l'indication d'une arthroplastie totale de la hanche gauche. Ce geste a été réalisé en janvier 1999. Concernant la maladie HIV, le patient a bénéficié d'un changement thérapeutique en octobre 1998, devant l'apparition de myalgies importantes avec élévation des enzymes musculaires. Ainsi le

RETROVIR® et l'INVIRASE® ont été interrompus au profit de l'EPIVIR® et du VIRACEPT®. Par la suite, le SUSTIVA® a été introduit.

Au total, il s'agit d'un patient de 31 ans, HIV+, au stade B3 de la maladie bénéficiant d'une tri-thérapie avec antiprotéase, qui a présenté une ostéonécrose bilatérale des têtes fémorales, mises en évidence à l'occasion de douleurs inguinales bilatérales de rythme mécanique. Une arthroplastie totale de hanche droite a été réalisée en 1998, suivie par une intervention de nature similaire à gauche en 1999. L'analyse anatomo-pathologique a conclu à un aspect typique d'ostéonécrose aseptique. A noter une modification de la tri-thérapie en octobre 1998 avec arrêt de l'INVIRASE® et du RETROVIR® au profit du VIRACEPT® et du SUSTIVA®. L'évolution a été satisfaisante.

5.6 Synthèse des observations

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
Sexe, âge (ans)	F, 39	M, 41	M, 41	M, 34	M, 31
Poids (kg)	59	62	63	74	59
Nombre de CD4 (/mm3)	251	841	26	291	624
Charge virale (virus/ml) Stade HIV	C2 (indétectable)	A1 (indétectable)	C3 (indétectable)	C3 (10.800)	B3 (3200)
Diagnostic de séropositivité	1986	1985	1995	1989	1990
Articulation	Hanche droite	Hanche droite	Hanches droite ++ et gauche	Hanche droite	Hanches droite et gauche
IRM	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Trithérapie	Stavudine Effavirenz Lamivudine	Nelfinavir Zidovudine Lamivudine	Zidovudine Lamivudine Indinavir	Nelfinavir Zidovudine Lamivudine	Saquinavir Zidovudine Lamivudine
Durée de la trithérapie	27 mois	17 mois	7 mois	19 mois	9 mois
Triglycéridémie	2,57 g/l	Normale	2,35g/l	2,28 g/l	Normale
Evolution/Traitement	Prothèse totale (droite)	Traitement symptomatique	Prothèse totale (droite)	Traitement symptomatique	Prothèse totale (droite puis gauche)

6 Discussion

L'ostéonécrose n'est pas considérée classiquement comme étant une manifestation ostéoarticulaire au cours de l'infection à VIH. C'est cependant depuis le début des années 90 que les premiers cas ont été rapportés. Les auteurs ont d'abord été surpris par la présence d'ostéonécroses multifocales chez de jeunes patients séropositifs indemnes de facteurs de risques, tels que l'hypercorticisme ou les hémoglobinopathies par exemple. L'analyse de la littérature internationale permet de retrouver une dizaine de séries de patients souffrant d'ostéonécrose dans un contexte d'infection à VIH, traités ou non par les antirétroviraux. L'analyse de celles-ci permet de noter certains facteurs de risque d'ONATF secondaires ou non à l'infection VIH ou à son traitement.

6.1 VIH, désordres immunologiques, métaboliques et ON

6.1.1 VIH et vascularite

Gerster [1991] rapporte les observations d'un homme et d'une femme enceinte, séropositifs, avec de multiples sites d'ostéonécrose. Ces deux patients ne présentaient aucun facteur de risque tel que l'éthylisme chronique ou une corticothérapie. La femme enceinte, au 2ème trimestre de sa grossesse, a présenté des nécroses des genoux et des têtes fémorales. Il paraît intéressant de noter la différence de ce tableau clinique avec celui de l'ostéonécrose de la femme enceinte indemne d'infection par le VIH qui survient habituellement au décours du 3ème trimestre, et volontiers unilatérale. Le second patient a également présenté une nécrose de la tête fémorale gauche et des têtes humérales. La notion de dyslipidémie n'est pas précisée par l'auteur dans ces deux cas. En revanche, les anticorps anticardiolipides sont négatifs chez les deux patients.

L'auteur suggère à travers ces deux observations, que face à un tableau associant de multiples sites d'ostéonécrose et en l'absence de facteurs de risques habituels (intoxication éthylique chronique, corticothérapie notamment), il est licite de rechercher une infection à VIH. Il semble, que lors de l'infection à VIH, des perturbations circulatoires, contingentes d'une vascularite, puissent concourir à la genèse de nécroses épiphysaires, rejoignant ainsi ce qui avait déjà été cité comme une manifestation dysimmunitaire au cours de l'infection à VIH.

Johns [1999] rapporte 3 observations de patients HIV+ présentant des ostéonécroses. Le 1er patient est un homme de 30 ans, dont la séropositivité est connue depuis 2 ans. Aucun facteur de risque classique n'a été noté. Aucun traitement antirétroviral n'a été prescrit chez ce patient. Une biopsie

du site d'ostéonécrose a révélé le diagnostic au 1/3 distal du fémur. Cette ostéonécrose a été stable pendant 4 ans. Le second patient, un homme de 35 ans, sans facteur de risque pour l'ostéonécrose, souffre toutefois d'un antécédent de pneumocystose au décours de laquelle il a reçu, entre autre, une corticothérapie pendant plusieurs semaines. Une rétinite à CMV est survenue 2 ans plus tard et un traitement antirétroviral par lamivudine et saquinavir a été prescrit pour 8 mois. Cinq mois après l'arrêt de ce traitement, une ostéonécrose des têtes fémorales a été diagnostiquée. Le 3ème patient, un homme de 39 ans, sans facteur de risque particulier, a présenté une nécrose de l'astragale un mois après traitement antirétroviral.

Pour ces 3 observations, l'auteur incrimine l'infection chronique à VIH comme étant un facteur de risque d'ostéonécrose via une vascularite comme c'est le cas lors du lupus systémique, en plus des perturbations métaboliques et immunologiques contingentes de l'infection à VIH. Pour cet auteur, aucune corrélation ne peut être établie entre les traitements anti-rétroviraux et les ostéonécroses.

6.1.2 HIV et syndrome des antiphospholipides.

Belmonte [1993] rapporte les observations de 3 patients séropositifs souffrant d'ONA chez lesquels un syndrome des antiphospholipides biologique a été mis en évidence. Il évoque une relation manifeste de cause à effet entre l'infection à VIH, le syndrome des antiphospholipides et l'ostéonécrose. L'hypothèse physiopathologique avancée est semblable à celle évoquée au cours du lupus érythémateux systémique.

6.1.3 HIV et dyslipidémie.

Chevalier [1993] rapporte deux cas de patients séropositifs présentant une ostéonécrose unilatérale pour l'un desquels une hypertriglycéridémie est incriminée dans la survenue de l'ONATF. En revanche, dans la seconde observation, un taux positif d'anticorps anticardiolipides est retrouvé. L'auteur signale dans sa discussion que les patients séropositifs souffrent souvent d'une dyslipidémie, en particulier d'une hypertriglycéridémie, de même que de faibles taux d'anticorps anticardiolipines sont fréquemment détectés [Grunfeld,1989; Canoso, 1987].

Koeger [1999] rapporte une série de 10 patients souffrant d'ON ayant révélé ou compliqué une infection par le VIH, recensés dans 4 centres français de rhumatologie. Il s'agit de 8 patients homosexuels ou toxicomanes, masculins, âgés de 28 à 46 ans et de 2 femmes (29 ans et 39 ans) dont une enceinte (1er trimestre). Parmi les facteurs de risques d'ostéonécrose, on note un éthylisme chez un patient, une corticothérapie chez 2 patients, une hypertriglycéridémie chez 4 autres patients. Par ailleurs, un syndrome des antiphospholipides est trouvé chez 2 patients alors que les complexes immuns circulants sont présents chez 4 patients, de façon concomitante à une antigénémie P24

élevée. Six patients sur 10 sont classés stade II (CDC87) et sont donc asymptomatiques. L'ostéonécrose siègerait à de multiples sites. L'auteur suggère, à travers cette série, que soit évalué le risque d'infection à VIH face à de multiples sites nécrotiques osseux chez un même patient.

Stovall [1995] rapporte le cas d'un patient âgé de 45 ans, toxicomane IV, dont le diagnostic de séropositivité pour le HIV était porté quelques mois avant l'apparition d'une douleur du genou, de rythme mécanique. Il n'existe pas de notion de traumatisme ni de corticothérapie, voire d'éthylisme. Un antécédent de tuberculose est noté. Le diagnostic d'ostéonécrose du genou a été posé après avoir réalisé des biopsies. Avant cette confirmation histologique, diverses hypothèses avaient été évoquées telles qu'une ostéochondrite disséquante du genou, une ostéomyélite infectieuse et notamment tuberculeuse, mais tous les prélèvements microbiens sont restés négatifs. C'est finalement l'examen anatomo-pathologique qui a confirmé cette hypothèse diagnostique. Sur le plan virologique il a été classé au stade III, le taux de CD4 étant à 273/ml. Une hypertriglycéridémie a été notée à deux reprises. Les anticorps anticardiolipides sont restés négatifs. Le suivi évolutif radiologique a confirmé l'ostéonécrose du genou gauche mais a également révélé la constitution d'une ostéonécrose de la tête fémorale droite.

Il semble que l'hypertriglycéridémie soit une anomalie fréquente chez les patients HIV+. Cette dernière paraît provoquée par les cytokines libérées par les cellules du système immunitaire incluant les lymphocytes et les macrophages qui sont infectés par le VIH. Les cytokines sont libérées lors de la réponse infectieuse, augmentant dès lors la synthèse hépatique lipidique et diminuant la clearance des lipoprotéines circulatoires. Il apparaît ainsi dès lors une accumulation de micro-embols lipidiques dans les vaisseaux intra-osseux de la région sous-chondrale, à l'origine de micro-infarctus, contingente d'une hyper-pression veineuse, tous conduisant à une classique nécrose ischémique de l'os.

6.1.4 HIV et nécrose septique

Cheung [1995] rapporte le cas d'une patiente de 27 ans, VIH+, souffrant d'un tableau d'ostéonécrose affectant de multiples sites dans un contexte d'infection à bacille de Koch de localisation également polyarticulaire. Ce tableau infectieux chronique a entraîné des phénomènes de pérennisation des destructions articulaires chez la patiente. L'auteur suggère, là encore, de dépister une infection à VIH lorsqu'il existe de multiples sites d'ostéonécrose afin de les traiter plus précocement et de préserver au maximum le risque de destruction articulaire.

6.1.5 HIV et troubles de la coagulation

Rademaker [1997] signale 6 cas de patients séropositifs présentant des ostéonécroses de localisation multiple chez 4 patients. Chez les 2 autres le diagnostic d'ostéonécrose a été fait préalablement à celui de l'infection par le VIH. L'auteur suggère que l'infection à VIH engendre des désordres systémiques comme le déficit en protéine S et un éventuel syndrome des antiphospholipides, prédisposant dès lors aux phénomènes nécrotiques. Le mécanisme évoqué est celui d'une thrombose vasculaire secondaire aux troubles de la coagulation provoqués par les anticorps anticardiolipines et/ou le déficit en protéine S. Aucun facteur de risque habituel n'a été retrouvé (éthylisme, dyslipidémie, corticothérapie).

6.1.6 HIV et ostéonécroses multiples

Gerster [1998] rapporte le cas d'une patiente de 35 ans, VIH+, qui a présenté de multiples sites d'ostéonécrose (têtes fémorales, genoux, métacarpo-phalangiennes main droite, métatarso-phalangiennes du pied droit, chevilles) et ce de 1989 à 1996. Elle a été traitée par zidovudine depuis 1990 puis lamivudine et saquinavir dès 1996. La première ostéonécrose est survenue en 1989 puis d'autres sites en 1992, 1995 et 1996 ont été mis en évidence à l'occasion de phénomènes douloureux. L'examen bactériologique des fragments biopsiques est revenu stérile et on ne notait pas d'intoxication éthylique chronique, pas de corticothérapie, pas d'anticorps anticardiolipines, pas d'ANCA ou d'autres facteurs de risques classiques. L'auteur suggère que l'infection chronique à VIH soit considérée comme étant le seul facteur de risque d'ostéonécrose chez cette patiente. En effet jusqu'en 1996 et avant la découverte des ostéonécroses, la symptomatologie rappelait celle d'un rhumatisme inflammatoire de part l'évolution clinique et la symptomatologie douloureuse. L'auteur propose que face à tout tableau de polyarthralgies ou de polyarthrite d'étiologie imprécise, une recherche d'infection à VIH soit réalisée.

6.1.7 Synthèse

Ce que l'on peut conclure au terme de cette première analyse de la littérature, c'est que l'infection à VIH représente une cause et un facteur de risque individualisable et à part entière d'ostéonécrose. Cette relation de cause à effet peut être expliquée par les désordres immunologiques à type de syndrome des antiphospholipides, à l'instar du LED et des dyslipidémies en particulier les hyper-triglycéridémies. Ces différents facteurs peuvent concourir à la constitution d'une thrombose vasculaire à l'origine de l'ischémie et des nécroses osseuses. La présence de plusieurs sites d'ostéonécrose en l'absence des facteurs de risques habituels, doit donc faire rechercher une infection à VIH. Comme pour l'ONATF « classique », il existe une prépondérance masculine, et quel que soit le stade la maladie, le taux de CD4 ne semble pas être relié à l'étendue de la nécrose.

L'analyse des cas colligés dans la Banque Française de Pharmacovigilance note 20% des observations colligées sans facteur de risque identifiés. En revanche, 70% des cas présentaient des facteurs de risques classiques (corticothérapie, éthylisme, hyperlipidémie, traumatisme, obésité, anticorps antiphospholipides). Ces données semblent, à première vue, superposables aux chiffres de la population générale des ONATF pour laquelle on cite classiquement ¼ d'ostéonécrose idiopathique, ¼ lié à l'éthylisme, ¼ lié à la dyslipidémie, ¼ lié à la corticothérapie.

L'analyse des 5 observations rapportées dans ce travail montre une hypertriglycéridémie chez 4 patients, une corticothérapie chez un patient, une consommation éthylique avouée et régulière chez un patient. L'analyse des différents cas de la littérature et de la banque nationale de pharmacovigilance, souligne l'existence de facteurs confondants tels que l'éthylisme (volontiers sous estimées), la corticothérapie ou encore la dyslipidémie. Ceci est superposable à ce qui a été observé chez nos 5 patients. Par ailleurs, on constate que la répartition des facteurs de risques, en dehors des patients bénéficiant de tri-thérapie comportant des IP, rejoint celle de la population générale.

6.2 Ostéonécroses et traitements antirétroviraux

6.2.1 Les INTR

La première molécule commercialisée fut le RETROVIR® en 1987. Puis le VIDEX® en 1992 et l'HIVID® en 1994. La seconde génération d'INNRT est apparue en 1996 avec le ZERIT® et l'EPIVIR®. Leur mécanisme d'action réside en une modification des ADN polymérases mitochondriales de la cellule haute. Ils inhibent ainsi la transcriptase inverse par compétition avec les analogues nucléosidiques et bloquent dès lors l'élongation de la chaîne d'ADN proviral. Ils doivent être métabolisés en composés triphosphatés pour être actifs. Les principaux effets indésirables rapportés dans le RCP [Vidal 2001] : anémie, leucopénie, myalgies et faiblesse musculaire, nausées, insomnies, céphalées et neuropathies périphériques, pancréatite et insuffisance hépatique, ne font pas mention de la survenue de nécrose. Les patients ayant présenté des ostéonécroses rapportés dans la littérature de 1991 à 1998 ne suivaient pas de traitement antirétroviral pour la plupart, mais ces derniers ont été traités après la découverte de l'ostéonécrose.

Dans la série rapportée par Belmonte [1993], le traitement par AZT a été introduit chez 1 des 3 patients après avoir fait le diagnostic d'ostéonécrose. Le contrôle radiologique après traitement antirétroviral a montré une diminution de l'ostéosclérose mais ce dernier a également bénéficié d'une mise en décharge et d'un traitement par les anti-inflammatoires. Plus récemment et après introduction des IP, une entité clinico-biologique a été décrite sous le terme de lipodystrophie. Ces

anomalies morphologiques associent une lipo-atrophie périphérique et/ou une hypertrophie centrale et/ou un syndrome métabolique (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie; hyperglycémie, insulino-résistance). Des signes semblables ont été observés lors de mitochondriopathies d'origine génétique. Or la cible des INTI est la polymérase gamma de la mitochondrie. Pour certains auteurs, le syndrome lipodystrophique fait partie d'une forme clinique de cytopathie mitochondriale due aux INTI tout comme les neuropathies périphériques, les myosites, les pancréatites, les cardiopathies, l'acidose lactique.

Le syndrome lipodystrophique a été attribué aux inhibiteurs de protéases. Actuellement, cette imputabilité semble de plus en plus discutable. Cette modification de la répartition des graisses aux dépens de la graisse sous-cutanée et au profit du tissu adipeux profond avec une augmentation de la masse grasse intra-viscérale, laisserait supposer une accumulation du tissu graisseux à l'intérieur de l'os pouvant concourir à une ostéonécrose.

Au total :

En l'état des connaissances actuelles, INTI ne semblent pas pouvoir être incriminés dans la survenue d'ostéonécroses, mais ces données peuvent changer par une meilleure connaissance de leurs effets indésirables.

6.2.2 Les INNRT

Ils sont actifs directement. Ils inhibent la reverse transcriptase par compétition aux analogues nucléosidiques et bloquent l'élongation de la chaîne d'ADN proviral. Les principaux effets secondaires sont à type d'éruption cutanée, de troubles psychiques, de troubles hépatiques. Il n'est pas fait mention dans les RCP de cas d'ostéonécrose. Ils sont par ailleurs inducteurs du cytochrome P450 et peuvent donc potentialiser l'efficacité ou la toxicité de certains médicaments et en particulier des IP.

6.2.3 Les inhibiteurs de protéases (IP)

On rapporte un nombre croissant de cas d'ostéonécrose publiés depuis la mise à disposition du corps médical de cette classe thérapeutique, ce qui a suggéré leur imputabilité dans la survenue de ces manifestations. Dès 1998, différentes auteurs signalent des effets indésirables cardiovasculaires des IP [Henry , 1998 ; Vittecoq, 1998; Laurence J, 1998; Gallet, 1998 ; Gallet, 1998 ; Sullivan, 1998 ; Jutte A, 1999]. Différents stades de la maladie sont observés (C3, D3, B2, C3). Les durées des traitements antirétroviraux sont variables allant de 3 semaines à 16 mois. Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires, un tabagisme est noté chez tous les patients, l'HTA chez un

des 4, l'hérédité chez un autre. Ces patients ont souffert d'infarctus du myocarde pour 3 d'entre eux, le 4ème ayant souffert d'un accident ischémique transitoire.

Au début de la pandémie de SIDA, la morbidité cardiaque était inférieure à 6%, et était considérée comme cause primitive de la mortalité dans 1,1% des cas. Le dépistage des maladies cardiaques échappe à la routine clinique, mais l'échographie et les études anatomiques ont noté des anomalies dans 40 à 50% des patients HIV+ à un stade évolué de la maladie. Entre 1994 et 1996, les maladies cardiaques ont été considérées comme étant la cause primitive de mortalité chez environ 10% des patients HIV+. Par ailleurs, les enfants infectés par le VIH, ayant été exposés aux facteurs de risques cardiovasculaires *in utero*, ont un risque plus important, et ce d'autant plus qu'ils sont particulièrement vulnérables.

Des pathologiques cardiovasculaires peuvent également survenir chez de jeunes patients HIV+ sous tri-thérapie anti-rétrovirale. Les IP, inducteurs d'anomalies métaboliques telles que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie et une insulino-résistance, peuvent par le fait accélérer le processus d'athérosclérose. Il paraît difficile dans quelques situations de poursuivre le traitement antirétroviral et en particulier les IP. Toutefois, chez certains patients, un traitement antiagrégant plaquettaire associé à un traitement hypolipémiant a été proposé. Ainsi, il paraît licite d'évaluer les facteurs de risques cardiovasculaires avant de débuter un traitement par IP et particulièrement lorsque cette classe thérapeutique a été instaurée à un stade précoce de la maladie.

Meyer [1999] rapporte 2 observations de malades ayant présenté des ostéonécroses aseptiques alors qu'ils étaient sous tri-thérapie incluant des IP. Le premier cas est celui d'une patiente de 32 ans, qui s'est présentée avec une douleur de hanche gauche en été 1998. Elle bénéficiait alors d'une tri-thérapie associant RITONAVIR®, 3TC, DUT, saquinavir depuis 1996. Grâce à ce traitement, le profil immuno-virologique était satisfaisant. Durant la première année de ce traitement, elle a développé un syndrome lipodystrophique avec une hyperlipidémie (élévation des triglycérides, élévation du cholestérol) et une IRM a révélé une ostéonécrose bilatérale. Le second cas est celui d'un patient de 48 ans, qui s'était présenté avec une douleur de hanche gauche au printemps 1998. L'infection à VIH a été diagnostiquée en 1989. Il bénéficiait d'une tri-thérapie avec IP : zidovudine, ritonavir, 3TC et saquinavir depuis 1996 et a développé une hyperlipidémie (élévation des triglycérides, élévation du cholestérol). L'IRM a révélé une ostéonécrose bilatérale des têtes fémorales et un infarctus de l'extrémité proximale du tibia.

L'auteur a exclu les facteurs de risques habituels d'ostéonécrose. Seule l'hyperlipidémie a été retrouvée, cette dernière a été détectée alors que le patient était sous IP. L'auteur suggère dès lors que l'ostéonécrose chez ces patients était probablement due à la fois à l'infection par le VIH et

l'hyperlipidémie iatrogénique sous IP, considérée comme facteur additionnel pour le développement d'une ostéonécrose.

Sighinolfi [2000] rapporte le cas d'un patient de 39 ans, ayant débuté une trithérapie par zidovudine, lamivudine et INDINAVIR® après une pneumocystose traitée par cotrimoxazole. Deux mois après, l'équilibre immuno-virologique est satisfaisant et une hypertriglycéridémie importante est notée. Cette anomalie est améliorée après un traitement hypolipémiant. Six mois après le début de la tri-thérapie, le patient présente une ostéonécrose de la tête fémorale droite. Un traitement par anti-inflammatoires et une rééducation est dès lors mis en route. La tri-thérapie est poursuivie et deux mois plus tard, le diagnostic d'ostéonécrose bilatérale est évoqué. Il n'existait ni éthylisme, ni corticothérapie. Le taux de triglycéride était dès lors normal. Les anticorps antiphospholipides et anticardiolipides étaient négatifs. La densité osseuse montrait une ostéoporose.

En l'absence de facteurs de risque habituels d'ostéonécrose, l'auteur suggère que du moment que les IP, via leur action sur le système des cytochromes P450, pourraient modifier plusieurs voies métaboliques que ce soit celle des glucides, des lipides, et de certaines vitamines et plus particulièrement la vitamine D. L'auteur suggère que l'ostéoporose observée chez le patient sous tri-thérapie anti-rétrovirale puisse trouver son origine dans ces troubles vitaminiques induits par les IP [revue in Mantel-Teeuwisse, 2001]et ces modifications du remodelage osseux, en plus de la fragilisation, et concourir à des micro-fractures elles-mêmes sources de nécrose.

6.2.4 Ostéopénie, ostéoporose et HIV

Quelques publications ont récemment rapporté des cas d'ostéoporose chez des patients HIV+ bénéficiant de traitements par IP. L'équipe de Tebas [2000] a contrôlé la DMO chez les patients séropositifs traités ou non par IP, notant une fréquence anormale d'une déminéralisation, voire d'un ostéoporose chez les patients traités. Cette anomalie est apparue indépendante des syndromes de redistribution du tissu adipeux, également constatés sous IP. D'autres auteurs notent une prévalence accrue des troubles de la minéralisation chez des patients HIV+ [Carr, 2001 ; Guaraldi, 2001] bien que cela reste discuté [Paton, 1997]. L'analyse des cas de la banque française de Pharmacovigilance note une dizaine de cas chez des patients sous IP, mais les données sont peu documentées et nous manquons d'études cas témoins. La présence de facteurs confondants comme la corticothérapie est également à considérer. Les études en cours permettront de conforter ou d'infirmer la réalité de ces déminéralisations. Quoi qu'il en soit, l'ostéoporose diffuse n'est pas classiquement liée aux ONATF, car leurs pathogénies sont différentes. Cependant un os fragile, notamment ostéoporo-malacique peut, par le biais de la fragilisation des travées, de micro-fissures ou de fractures, faire le lit d'une nécrose, à l'instar d'une ONATF post traumatique.

6.2.5 Synthèse des différentes hypothèses

Au total, l'analyse de ces patients [Blangy, 2000] dont nous avons nous avons pu colliger les observations semble faire ressortir des caractéristiques superposables à celles des différentes publications internationales. Il semble bien que l'infection chronique par le VIH soit un facteur de risque à part entière dans la genèse des ONATF par les mécanismes physiopathologiques que nous avons développés : dyslipidémie, vascularite, syndrome des antiphospholipides. Aucun argument ne plaide par ailleurs en faveur d'une nécrose à composante septique (examen bactériologique réalisé chez la patiente N°1, et analyse de la littérature).

Par ailleurs des facteurs indirects comme une corticothérapie pour le traitement d'une pneumocystose, un comportement éthylique vraisemblablement mésestimé sont également à prendre en compte, plus qu'un rôle exclusif des IP. Ces traitements ont par ailleurs considérablement augmenté la survie des patients ce qui contribue vraisemblablement à permettre l'émergence de cadre pathologique, et ce d'autant plus qu'il s'agit de cohortes particulièrement médicalisées.

Enfin, il faut noter qu'une fois constituées, ces ONATF ne se distinguent en rien de celles de la population générale (âge, sexe/ratio, facteurs de risque hors HIV, durée d'évolution, pronostic et prise en charge médico-chirugicale.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

7 Conclusions et Perspectives

Au terme de ce travail concernant 5 patients souffrant d'ostéonécrose de la tête fémorale compliquant l'évolution d'un SIDA traité par antirétroviraux dont un inhibiteur de protéase, il ne nous semble pas possible de dégager un facteur de risque particulier favorisant la survenue d'ostéonécroses de la tête fémorale. En effet, l'analyse des grandes séries de la littérature ne fait pas ressortir l'ostéonécrose comme une manifestation fréquente compliquant l'évolution d'une infection à VIH, contrairement aux manifestations septiques et aux spondylarthropathies [Casado, 2001]. Par ailleurs les études cas-témoins les plus récentes ne permettent pas d'individualiser l'ostéonécrose comme une complication inhérente de l'infection à VIH ou de ses traitements [Scribner, 2000], en dehors des biais confondants que sont l'hyperlipidémie, l'utilisation de corticoïdes, les troubles de la coagulation (vascularite et syndrome des phospholipides) et de l'éthylisme, facteur vraisemblablement sous estimé.

L'analyse démographique rapide des patients de notre série est superposable par ailleurs à celle des cas rapportés des ostéonécroses des têtes fémorales, avec ou sans IP, concernant une population jeune, essentiellement masculine. Les délais de survenue sont similaires aux autres cas rapportés, tout comme les données des bilans biologiques et radiologiques. Il semble donc que les ON, tout comme les capsulites rétractiles, puissent émailler l'évolution d'un SIDA, mais de façon très rare et tardive [Bonfanti, 2001], sans que des facteurs de risque, notamment iatrogéniques (IP notramment) puissent être clairement identifiés.

C'est pourquoi il apparaît indispensable de poursuivre et d'intensifier des collaborations interdisciplinaires pour pallier la sous déclaration très probable et préciser, grâce à des suivis systématiques de plus larges cohortes, d'éventuels facteurs favorisants de survenue d'ONATF, qu'ils soient liés à l'âge, au sexe, aux traitements (antirétroviraux et corticoïdes) et à leurs modalités d'administration, aux facteurs métaboliques (dont les dyslipidémies), les troubles de la coagulation ou l'infection par tel ou tel type de VIH. Il est indéniable que l'amélioration de la survie (diminution de 2/3 des décès grâce aux IP) tout comme le suivi médical des patients, et notamment l'attention toute particulière qui est portée à la symptomatologie fonctionnelle, participe activement à l'émergence de nouveaux cadres pathologiques ou à la redécouverte d'entités plus anciennes, pour lesquelles les données épidémiologiques, jusqu'alors très restreintes, ne laissaient pas entrevoir la partie immergée d'un « iceberg » dont le comportement et le devenir restent encore méconnus.

8 Références bibliographiques

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

Aboulafia DM, Bundow D Wilske K, Ochs UI
Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis
Mayo Clin Proc 2000 Oct;75(10):1093-8

Anonymous
Osteonecrosis in patients with HIV infection
AIDS Read 2000 Mar;10(3):173

Arlet J, Ficat P.
Anatomo-clinical forms and haemodynamics of chronic ischaemia at the upper endof the femur
Ann Rheum Dis 1970 Nov;29(6):688

Arlot ME, Bonjean M, Chavassieux PM, Meunier PJ.
Bone histology in adults with aseptic necrosis. Histomorphometric evaluation ofiliac biopsies in seventy-seven patients.
J Bone Joint Surg Am 1983 Dec;65(9):1319-27

Authier FJ, Chariot P, Gherardi R.
Muscular complications in HIV infection
Arch Anat Cytol Pathol 1997;45(2-3):174-8

Bassett LW, Gold RH, Webber MM.
Radionuclide bone imaging.
Radiol Clin North Am 1981 Dec;19(4):675-702

Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE.
Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors.
Lancet. 1998 Jun 27;351(9120):1958.

Belmonte MA, Garcia-Portales R, Domenech I, Fernandez-Nebro A, Camps MT, DeRamon E.
Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infection andantiphospholipid antibodies.
J Rheumatol 1993 Aug;20(8):1425-8

Beltran J, Herman LJ, Burk JM, Zuelzer WA, Clark RN, Lucas JG, Weiss LD, Yang A
Femoral head avascular necrosis: MR imaging with clinical-pathologic andradionuclide correlation.
Radiology 1988 Jan;166(1 Pt 1):215-20

Bentin J, Feremans W, Pasteels JL, Hauzeur JP, Menu R, Appelboom T
Acquired immunodeficiency syndrome-associated arthritis: a synovial ultrastructural study
Arthritis Rheum 1990 Feb;33(2):268-73Chronic

Berman A, Cahn P, Perez H, Spindler A, Lucero E, Paz S, Espinoza LR
Prevalence and characteristics of rheumatic manifestations in patients infectedwith human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy
J Rheumatol 1997 Dec;24(12):2492

Blangy H, Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Christian B, May T, Gillet P.
Osteonecrosis of the femoral head in HIV-1 patients: four additional cases.
AIDS 2000 Sep 29;14(14):2214-5

Bonfanti P, Grabbuti A, Carradori S, Pusterla L, Parrazini F, Landonio S,Quirino T.
Osteonecrosis in protease inhibitor-treated patients. Italian Coordination forthe Study of Allergies and HIV Infection.
Orthopedics 2001 Mar;24(3):271-2

Brown TD, Mutschler TA, Ferguson AB Jr.
A non-linear finite element analysis of some early collapse processes in femoralhead osteonecrosis
J Biomech 1982;15(9):705-15

Brown TD, Shaw DT
In vitro contact stress distributions in the natural human hip.
J Biomech 1983;16(6):373-84

Bucquet D, Deveau C, Belanger F, Boufassa F, Desmoulins C, Jadand C, Carre N, Leibovici D, Vilde JL, Rouzioux C, et al.
Multicenter French cohort of adults with HIV infection. Description and courseafter 4 years of follow-up
Presse Med. 1994 Sep 17;23(27):1247-51.

Buskila D, Tenenbaum J
Septic bursitis in human immunodeficiency virus infection
J Rheumatol 1989 Oct;16(10):1374-6

Butori C, Desnuelle C, Hofman P, Paquis V, Durant J, Carles M, Pesce A, Michiels JF.
Muscular involvement in the course of AIDS. Anatomo-clinical study of 17cases
Ann Pathol 1995;15(6):424-30

Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B, Proffitt MR, Tubbs R, Fishleder AJ,Levin KH.
Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection.
Arthritis Rheum 1989 May;32(5):569-76

Canoso RT, Zon LI, Groopman JE
Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection.
Br J Haematol 1987 Apr;65(4):495-8

Canoso RT, Zon LI, Groopman JE.
Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection.
Br J Haematol 1987 Apr;65(4):495-8

Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA
Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic academia and lower weight pre-antiretroviral therapy
AIDS 2001 Apr 13;15(6):703-9

Casado E, Olive A, Holgado S, Perez-Andres R, Romeu J, Lorenzo JC, Clotet B,Tena X.
Musculoskeletal manifestations in patients positive for human immunodeficiency virus: correlation with CD4 count.
J Rheumatol 2001 Apr;28(4):802-4

Chen Y, Winchester R, Korber B, Gagliano J, Bryson Y, Hutto C, Martin N,McSherry G, Petru A, Wara D, Ammann A.
Influence of HLA alleles on the rate of progression of vertically transmittedHIV infection in children: association of several HLA-DR13 alleles withlong-term survivorship and the potential association of HLA-A*2301 with rapidprogression to AIDS. Long-Term Survivor Study.
Hum Immunol. 1997 Jul;55(2):154-62

Cheung NT, Saklatvala J, Dawes PT.
Multiple joint avascular necrosis: beware of tuberculosis and human immunodeficiency virus--a rare but important cause
Br J Rheumatol 1995 Apr;34(4):387-91

Chevalier X, Larget-Piet B, Hernigou P, Gherardi R.
Avascular necrosis of the femoral head in HIV-infected patients.
J Bone Joint Surg Br 1993 Jan;75(1):160

Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ,Kappes JC, Hahn BH, Shaw GM.
High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primaryHIV-1 infection.
N Engl J Med. 1991 Apr 4;324(14):954-60

Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, MichelmoreHM, Brooke P, Penny R.
Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion.
Lancet. 1985 Mar 9;1(8428):537-40.

Coutlee F.
Molecular diagnosis of HIV-1 infection: potential roles and applications
Union Med Can. 1994 Jun-Jul;123(6):348-58

Cuellar ML, Espinoza LR
Rheumatic manifestations of HIV-AIDS
Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000 Sep;14(3):579-93

Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, Kerndt P, Glorgi JV,Bai J, Gaut P, Richman DD, Mandel S, Nichols
Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network
Ann Intern Med 2001 Jan 2;134(1):25-9

Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD
Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection.
N Engl J Med. 1991 Apr 4;324(14):961-4.

Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL.
Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy.
N Engl J Med 1990 Apr 19;322(16):1098-105

Forster SM, Seifert MH, Keat AC, Rowe IF, Thomas BJ, Taylor-Robinson D, PinchingAJ, Harris JR
Inflammatory joint disease and human immunodeficiency virus infection
Br Med J (Clin Res Ed) 1988 Jun 11;296(6637):1625-7.

Fox R
Natural history and transmission of AIDS.
Provider. 1987 Sep;13(9):12-5

Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hiltgen M.
Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors.
Lancet. 1998 Jun 27;351(9120):1958-9

Gaucher A, Colomb JN, Naoun A.
Bone scintigraphy: diagnostic value and indications
Nouv Presse Med 1981 Jan 31;10(4):239-42

Gerster JC, Camus JP, Chave JP, Koeger AC, Rappoport G.
Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients.
J Rheumatol 1991 Feb;18(2):300-2

Gerster JC, Rossetti G
Aseptic avascular osteonecrosis mimicking arthritis in HIV infection.
J Rheumatol 1998 Mar;25(3):604-5

Glimcher MJ, Kenzora JE
The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinicalimplications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathologicalsequelae; commments on treatment.
Clin Orthop 1979 May;(140):273-312

Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN.
Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome.
Am J Med 1989 Jan;86(1):27-31

Guaraldi G, Ventura P, Albuzza M, Orlando G, Bedini A, Amorico G, Esposito R.
Pathological fractures in AIDS patients with osteopenia and osteoporosis induced by antiretroviral therapy
AIDS 2001 Jan 5;15(1):137-8

Hamers FF, Batter V, Downs AM, Alix J, Cazein F, Brunet JB.
The HIV epidemic associated with injecting drug use in Europe: geographic andtime trends.
AIDS. 1997 Sep;11(11):1365-74.

Havlir DV, Lange JM.
New antiretrovirals and new combinations.
AIDS. 1998;12 Suppl A:S165-74

Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, Daley J.
Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors.
Lancet 1998 May 2;351(9112)

Hernigou P, Le Mouel S J
Do voids in a femoral cement mantle affect the outcome?
Arthroplasty 1999 Dec;14(8):1005-10.

Hernigou Ph
Ostéonécrose des épiphyses de l'adulte
Encyclopédie Médico-chirurgicale, Edition technique
Appareil Locomoteur 1995, 14-028-A-10

Itescu S
Rheumatic aspects of acquired immunodeficiency syndrome.
Curr Opin Rheumatol 1996 Jul;8(4):346-53

Johns DG, Gill MJ.
Avascular necrosis in HIV infection.
AIDS 1999 Oct 1;13(14):1997-8

Jones JP Jr.
Fat embolism and osteonecrosis.
Orthop Clin North Am 1985 Oct;16(4):595-633

Jutte A, Schwenk A, Franzen C, Romer K, Diet F, Diehl V, Fatkenheuer G, Salzberger B.
Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitortreatment?
AIDS 1999 Sep 10;13(13):1796-7

Kaye BR.
Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus(HIV).
Ann Intern Med. 1989 Jul 15;111(2):158-67

Kinloch-de Loes S, Perrin L.
Therapeutic interventions in primary HIV infection.J
Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995;10 Suppl 1:S69-76.

Koeger AC
Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection
J Rheumatol 1999 Mar;26(3):752-3

Koo KH, Ahn IO, Kim R, Song HR, Jeong ST, Na JB, Kim YS, Cho SH.
Bone marrow edema and associated pain in early stage osteonecrosis of thefemoral head: prospective study with serial MR images.
Radiology 1999 Dec;213(3):715-22

Kopelman RG, Zolla-Pazner S.
Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena
Am J Med 1988 Jan;84(1):82-8

Kordossis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, Alevizou V, Kyriaki P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM
Prevalence of Sjogren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients:descriptive pathology and immunopathology.
Br J Rheumatol 1998 Jun;37(6):691-5

Laurence J.
Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors.
Lancet 1998 Jun 27;351(9120):1960

Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH,Porsius AJ, de Boer A
Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonlyused drugs on serum lipid levels
Drug Saf 2001;24(6):443-56.

Marcus ND, Enneking WF, Massam RA.
The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting
J Bone Joint Surg Am 1973 Oct;55(7):1351-66

Markisz JA, Knowles RJ, Altchek DW, Schneider R, Whalen JP, Cahill PT
Segmental patterns of avascular necrosis of the femoral heads: early detectionwith MR imaging
Radiology 1987 Mar;162(3):717-20

Mazieres B, Marin F, Chiron P, Moulinier L, Amigues JM, Laroche M, Cantagrel A.
Influence of the volume of osteonecrosis on the outcome of core decompression of the femoral head.
Ann Rheum Dis 1997 Dec;56(12):747-50

Meyer D, Behrens G, Schmidt RE, Stoll M.
Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors.
AIDS 1999 Jun 18;13(9):1147-8

Mitchell DG, Joseph PM, Fallon M, Hickey W, Kressel HY, Rao VM, Steinberg ME, Dalinka MK.
Chemical-shift MR imaging of the femoral head: an in vitro study of normal hipsand hips with avascular necrosis.
Am J Roentgenol 1987 Jun;148(6):1159-64

Moskal JT, Topping RE, Franklin LL.
Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head.
Am J Orthop 1997 Sep;26(9):609-12

Niu MT, Jermano JA, Reichelderfer P, Schnittman SM.
Summary of the National Institutes of Health workshop on primary humanimmunodeficiency virus type 1 infection.
AIDS Res Hum Retroviruses. 1993 Sep;9(9):913-24.

Njobvu P, McGill P
Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia.
J Rheumatol 2000 Jul;27(7):1699-702

Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS.
New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virusinfection.
N Engl J Med. 1993 Feb 4;328(5):327-35.

Paton NI, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M.
Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection.
Calcif Tissue Int 1997 Jul;61(1):30-2

Rademaker J, Dobro JS, Solomon G.
Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection.
J Rheumatol 1997 Mar;24(3):601-4

Reveille JD
The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virusinfection.
Semin Arthritis Rheum 2000 Dec;30(3):147-66

Roux H, Paulin R, Vovan L, Lanza M, Fructus X, Conti V, Blachere C, deBoissezon, Benvenuti E, Faugere MC, et al
Dyslipidemia and hyperbaric osteonecrosis in the rat
Rev Rhum Mal Osteoartic 1982 Jul-Sep;49(8-9):615-9

Rynes RI, Goldenberg DL, DiGiacomo R, Olson R, Hussain M, Veazey J.
Acquired immunodeficiency syndrome-associated arthritis
Am J Med 1988 May;84(5):810-6

Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K
MR findings of necrotic lesions and the extra-lesional area of osteonecrosis of the femoral head
Skeletal Radiol 2000 Mar;29(3):133-41

Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K.
Bone scintigraphy for osteonecrosis of the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging
Ann Rheum Dis 2001 Jan;60(1):14-20

Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P, Levi M,Allen B, Murphy K, Jones RE, Skiest DJ.
Osteonecrosis in HIV: a case-control study.
J Acquir Immune Defic Syndr 2000 Sep 1;25(1):19-25

Sighinolfi L, Carradori S, Ghinelli F.
Avascular necrosis of the femoral head: a side effect of highly activeantiretroviral therapy (HAART) in HIV patients?
Infection 2000 Jul-Aug;28(4):254-5

Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Gioannini P.
Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection.
J Acquir Immune Defic Syndr. 1993 Jun;6(6):575-81

Solomon G, Brancato L, Winchester R.
An approach to the human immunodeficiency virus-positive patient with aspondyloarthropathic disease.
Rheum Dis Clin North Am 1991 Feb;17(1):43-58

Stovall D Jr, Young TR.
Avascular necrosis of the medial femoral condyle in HIV-infected patients.
Am J Orthop 1995 Jan;24(1):71-3

Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H,Ninomiya S.
Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study.
J Bone Joint Surg Br 1999 Jul;81(4):590-5

Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Masuhara K, Ono K.
Prognostication of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head.Significance of location and size of the necrotic lesion.
Clin Orthop 1994 Jun;(303):155-64

Sullivan AK, Nelson MR, Moyle GJ, Newell AM, Feher MD, Gazzard BG.
Coronary artery disease occurring with protease inhibitor therapy
Int J STD AIDS 1998 Nov;9(11):711-2

Takatori Y, Kamogawa M, Kokubo T, Nakamura T, Ninomiya S, Yoshikawa K, KawaharaH.
Magnetic resonance imaging and histopathology in femoral head necrosis.
Acta Orthop Scand 1987 Oct;58(5):499-503

Talal N, Dauphinee MJ, Dang H, Alexander SS, Hart DJ, Garry RF
Detection of serum antibodies to retroviral proteins in patients with primarySjogren's syndrome (autoimmune exocrinopathy).
Arthritis Rheum 1990 Jun;33(6):774-81

Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL,Yarasheski KE.
Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potentantiretroviral therapy.
AIDS 2000 Mar 10;14(4):F63-7

Theodorou DJ, Malizos KN, Beris AE, Theodorou SJ, Soucacos PN
Multimodal imaging quantitation of the lesion size in osteonecrosis of the femoral head.
Clin Orthop 2001 May;(386):54-63

Thurnher MM, Post MJ, Jinkins JR
MRI of infections and neoplasms of the spine and spinal cord in 55 patients with AIDS.
Neuroradiology 2000 Aug;42(8):551-63

Tigges S, Meli RJ
Osteonecrosis associated with HIV infection.
Can Assoc Radiol J 1995 Aug;46(4):280-4

Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Noel H, Maldague B.
MR imaging of bone infarction and epiphyseal osteonecrosis.
J Belge Radiol 1997 Oct;80(5):243-50

Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecouvet FE, Jamart J, Maldague BE.
Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MRimaging findings
Radiology 1999 Aug;212(2):527-35

Vande Berg BE, Malghem JJ, Labaisse MA, Noel HM, Maldague BE
MR imaging of avascular necrosis and transient marrow edema of the femoral head.
Radiographics 1993 May;13(3):501-20

Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ.
Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors
Lancet 1998 Jun 27;351(9120):1959

Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G
The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency.
Ann Intern Med 1987 Jan;106(1):19-26.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

SCD-UHP - NANCY BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

9 Annexes

Approved Drugs for HIV/AIDS and AIDS-related Conditions

March 30, 2001

- **Abacavir** (Ziagen), Glaxo Wellcome
  Approved December 17, 1998 to treat HIV-1 in adults and children. Accelerated

- **Agenerase** (Amprenavir) Glaxo Wellcome
  Approved April 15, 1999 to treat HIV-1 in adults and children. Accelerated Approval

- **Alitretinoin** (Panretin) gel 0.1%, Ligand Pharmaceuticals
  Approved on February 2, 1999 for the topical treatment of cutaneous lesions in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma.

- **Amphotericin B Liquid Complex** (Abelcet, ABLC, Ambisome), The Liposome Company
  Approved November 20, 1995 for the treatment of aspergillosis

- **Atovaquone** (Mepron, 566C80), Glaxo Wellcome
  Approved November 25, 1992 for the treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in patients who are intolerant to Bactrim or Septra.
  Approved February 8, 1995 for the treatment of mild to moderate PCP in patients who are intolerant of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX)
  Approved January 5, 1999 for the prevention of PCP. Approval Letter Approved Labeling

- **Azithromycin** (Zithromax), Pfizer, Inc.
  Approved June 14, 1996 for the prevention of Mycobacterium avium complex in persons with advanced HIV infection.

- **Cidofovir** (Vistide, HPMPC), Gilead Sciences, Inc.
  Approved June 27, 1996 for the treatment of AIDS-related cytomegalovirus retinitis.

- **Clarithromycin** (Biaxin, Klacid), Abbott Laboratories
  Approved December 23, 1993 for the treatment of disseminated mycobacterial infections due to Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC). Accelerated Approval

Approved October 12, 1995 for prophylaxis of disseminated MAC in patients with advanced HIV infection.

- **Daunorubicin-liposomal** (DaunoXome), Nexstar
  Approved April 8, 1996 for the treatment of advanced HIV-related Kaposi's sarcoma.

- **Delavirdine mesylate** (DLV, Rescriptor), Pharmacia & Upjohn
  Approved April 4, 1997 for use in combination with appropriate antiretrovirals when therapy is warranted for treatment of HIV infection. Accelerated Approval

- **Didanosine** (ddI, Dideoxyinosine, Videx), Bristol Myers-Squibb
  Approved October 9, 1991 for treatment of adult and pediatric patients with advanced HIV who are intolerant to or deteriorating on AZT.
  September 1992 expanded indication and dosage recommendations reduced.
  Approved July 17, 1996 for treatment of HIV infection when antiretroviral therapy is warranted.
  Approved October 31, 2000, Videx EC, enteric coated capsule, approved for combination wit other antiretroviral agents, as indicated for the treatment of HIV-1 infection in adults whose management requires once-daily administration of didanosine or an alternative didanosine formulation.

- **Doxorubicin hydrochloride-liposomal** (Doxil), Sequus Pharmaceuticals, Inc.
  Approved November 17, 1995 for the treatment of Kaposi's sarcoma in AIDS patients who are intolerant to or have disease progression on prior combination chemotherapy.

- **Dronabinol** (Marinol), Roxane Laboratories
  approved December 23, 1992 for the treatment of anorexia associated with weight loss in patients with AIDS.

- **Efavirenz** (Sustiva), DuPont Pharmaceuticals
  Approved September 17, 1998 for the treatment of HIV-1 infection, in combination with other antiretroviral agent(s). New Drug Application Page

- **Erythropoietin** (EPO, Epogen, Procrit), Amgen
  Approved December 31, 1990 for the treatment of anemia related to AZT therapy in HIV infection.

- **Famciclovir** (Famvir), SmithKline Beecham
  Approved June 12, 1998 for the treatment of recurrent mucocutaneous herpes simplex infections in HIV-infected patients.

- **Fluconazole** (Diflucan) , Pfizer, Inc.
  Approved January 29, 1990 for the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis and for the treatment of cryptococcal meningitis.
  Approved November 13, 1994 for the treatment of pediatric patients with cryptococcal meningitis and candida infections.

- **Fomivirsen Sodium Injection** (Vitravene intravitreal injectable), Isis Pharmaceuticals
  Approved on August 26, 1998 for the local treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) who are intolerant of or have a contraindication to other treatment(s) for CMV retinitis or who were insufficiently responsive to previous treatment(s) for CMV retinitis.
  Approval Letter, Labeling and Consumer Information

- **Foscarnet** (Foscavir), Astra Pharmaceuticals
  Approved September 27, 1991 for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis in patients with AIDS.
  Approved June 16, 1995 for the treatment of acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised patients.
  Approved February 1997 for combination therapy with foscavir and ganciclovir of patients who have relapsed after monotherapy with either drug.

- **Ganciclovir** (IV, Oral)(Cytovene, DHPG), Syntex
  Approved June 23, 1989 (IV) for treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis in immunocompromised patients.
  Approved December 22, 1994 (oral) for maintenance therapy for CMV retinitis in some patients.
  Approved October 31, 1995 (oral) for prophylaxis of CMV disease.

- **Ganciclovir** (Implant) (Vitrasert), Chiron Corporation
  Approved March 5, 1996 for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS.

- **Immune globulin** (IV) (Gamimune N, Gamma Globulin, IGIV), Bayer Pharmaceutical Division
  Approved December 27, 1993 for prevention of bacterial infections in pediatric HIV infection.

- **Indinavir sulfate** (Crixivan, IDV, MK-639), Merck & Co.
  Approved March 14, 1996 for use alone or in combination with nucleoside analogues for the treatment of HIV infection in adults. Accelerated Approval
  Approved December 17, 1998 new 333 mg capsule formulation

- **Interferon Alfa-2a** (Roferon-A), Schering-Plough
  Approved November 21, 1988 for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma in selected patients.

- **Interferon Alfa2b** (Intron-A), Hoffmann-La Roche
  Approved November 21, 1988 for the treatment of adult AIDS-related Kaposi's sarcoma.
  Approved February 25, 1991 for the treatment of chronic Non-A, Non-B hepatitis.

- **Itraconazole** (Sporanox), Janssen Pharmaceutical
  Approved September 11, 1992 for the treatment of histoplasmosis, blastomycosis, and aspergillosis in immunocompromized and non-immunocompromised patients.
  Approved March 29, 1994 for the treatment of pulmonary and extra pulmonary aspergillosis in patients who are intolerant of or refractory to amphotericin B.
  Approved February 1997 (oral solution) for the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis.

- **Kaletra** (lopinavir and ritonavir), Abbott Laboratories
  Approved September 15, 2000 for combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients age six months and older.
  Approval Letter, Labeling and Patient Package Insert

- **Lamivudine** (Epivir, 3TC), Glaxo Wellcome
  Approved November 17, 1995 for combination use with AZT as a treatment option for HIV infection in adults and pediatrics patients greater than or equal to 3 months old. Accelerated Approval

- **Lamivudine/Zidovudine** (Combivir), Glaxo Wellcome
  Approved September 27, 1997 for the treatment of HIV infection in adults and adolescents greater than or equal to12 years old.

- **Megestrol acetate** (Megace, Ovarian), Mead Johnson Laboratories
  Approved September 10, 1993 for the treatment of anorexia, cachexia, or unexplained, significant weight loss in patients with AIDS.

- **Nelfinavir mesylate** (NFV, Viracept), Agouron Pharmaceuticals
  Approved March 14, 1997 for the treatment of HIV infection when antiretroviral therapy is warranted in adults and pediatrics greater than or equal to 2 years old. Accelerated Approval

- **Nevirapine** (Viramune, BI-RG-587), Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
  Approved June 24, 1996 for use in combination with nucleoside analogues for the treatment of HIV-infected adults experiencing clinical and/or immunologic deterioration. Accelerated Approval

- **Paclitaxel** (Taxol), Bristol Myers-Squibb Pharmaceutical Research Institute
  Approved August 4, 1997 for the second-line treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma.

- **Pentamidine** (aerosolized) (NebuPent), Fujisawa
  Approved June 15, 1989 for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia.

- **Rifabutin** (Ansamycin, Mycobutin), Adria Laboratories
  Approved December 23, 1992 for the prevention of Mycobacterium avium complex in patients with advanced HIV.

- **Ritonavir** (Norvir, ABT-538), Abbott Laboratories
  Approved March 1, 1996 for use alone or in combination with nucleoside analogues for the treatment of HIV infection. Accelerated Approval
  Approved March 14, 1997 for the use of alone or in combination with nucleoside analogues for the treatment of HIV infection in selected patients.
  Approved June 29, 1999 soft gelatin, 100 mg capsule

- **Saquinavir mesylate** (Invirase [hard gel capsule], SQV), Hoffmann-La Roche
  Approved December 7, 1995 for combination use with nucleoside analogues for the treatment of advanced HIV infection in selected patients. Accelerated Approval
  Approved November 7, 1997, Fortovase ,soft gel capsule

- **Somatropin rDNA** (Serostim), Serono Laboratories
  Approved August 23, 1996 for the treatment of AIDS-wasting and cachexia. Accelerated Approval

- **Stavudine** (d4T, Zerit), Bristol Myers-Squibb
  Approved June 17, 1994 for the treatment of adults with advanced HIV infection who are intolerant to or deteriorating on approved therapies. Accelerated Approval and Parallel Track
  Approved January 4, 1996 for the treatment of adults with HIV infection who have undergone prolonged treatment with AZT.
  Approved September 6, 1996 for the treatment of pediatrics with HIV infection who have undergone prolonged prior AZT therapy.

- **Sulfamethoxazole/Trimethoprim**, Glaxo Wellcome
  (Bactrim when combined with Trimethoprim; Septra when combined with Trimethoprim; SMX)
  Approved June 23,1981 for the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)
  Approved January 7,1994 for the prevention of PCP.

- **Trimethoprim/Sulfamethoxazole**, Hoffmann La-Roche
  (Bactrim when combined with Sulfamethoxazole; Septra when combined with Sulfamethoxazole; SMX)
  Approved June 23, 1981 for the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)
  Approved January 7, 1994 for the prevention of PCP.

- **Trimetrexate glucuronate** (with Leucovorin)(Neutrexin, TMTX), U.S. Bioscience
  Approved December 17, 1993 for the treatment of moderate to severe Pneumocystis carinii pneumonia when intolerant or refractory to TMP/SMX or when TMP/SMX is contraindicated.

- **Trizivir** (fixed-dose combination of Ziagen (abacavir/ABC), Retrovir (zidovudine/AZT), and Epivir (lamivudine/3TC)), Glaxo Wellcome
  Approved November 14, 2000 for the treatment of HIV in adults and adolescents. Trizivir is not recommended for treatment in adults or adolescents who weigh less than 40 kilograms because it is a fixed -dose tablet.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

- **Valcyte (oral valganciclovir HCL), Roche Laboratores**
  Approved March 29, 2001 for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis inpatients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

- **Zalcitabine** (ddC, Dideoxycytidine, HIVID), Hoffmann-La Roche
  Approved June 19, 1992 for combination use with AZT for the treatment of selected patients with advanced HIV disease. This approval was based on the accelerated approval regulations.
  Approved August 5, 1994 for monotherapy treatment of advanced HIV for those aged more than 13 years who are intolerant to or have disease progression on AZT.

- **Zidovudine** (Azidothymidine, AZT, Retrovir, ZDV), Glaxo Wellcome
  Approved March 19, 1987 for the treatment of adult AIDS, or symptomatic HIV and CD4 less than or equal to 200
  September 28, 1989 in syrup formulation
  January 1990, decreased recommended dosage
  February 2,1990 in intravenous dosage form
  March 1990 for use in early symptomatic HIV disease and in asymptomatic HIV infection where there is evidence of impaired immunity.
  May 3, 1990 for the treatment of pediatric HIV infection (ages 3 months to 12 years)
  August 8, 1994 for the prevention of perinatal transmission in HIV+ pregnant women between 14 and 34 weeks gestation and for newborns of HIV+ mothers.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Résumé de la thèse.

Nous rapportons 5 observations nancéiennes concernant des patients HIV+ souffrant d'ostéonécroses des têtes fémorales (ONATF). Dans une première partie, un rappel bibliographique fait le point sur les conceptions nosologiques et thérapeutiques actuelles concernant l'ONATF, les manifestations rhumatologiques compliquant l'évolution de l'infection par le VIH et les modalités de prise en charge des patients HIV+. Les observations sont rapportées en colligeant les données démographiques, cliniques, virologiques, biologiques et radiologiques (IRM notamment). Les différents traitements (notamment les inhibiteurs de protéases) sont analysés afin de prendre en compte une éventuelle imputabilité. Nous suggérons que la présence de facteurs confondants doive être prise en compte, et plus particulièrement les dyslipidémies, une corticothérapie, et un éventuel éthylisme (volontiers compulsif). Il apparaît ainsi que ces facteurs, tout comme l'infection HIV elle-même, prennent une part active dans la genèse de ces ONATF, bien plus que les anti-rétroviraux. On observe par ailleurs que les données démographiques (âge, sexe) sont superposables à celles des populations témoins. Par ailleurs, une fois constituées, le traitement et le pronostic de ces ONATF ne se distinguent en rien des formes classiques.

TITRE EN ANGLAIS

Avascular osteonecrosis of the femoral head in 5 HIV patients : a role of protease inhibitors?

THESE : Médecine spécialisée – Année 2001

MOTS CLEFS

Ostéonécrose de la tête fémorale, antiprotéase, SIDA, HIV+, IRM

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine
9 Avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre lès Nancy Cedex

Medscape

Quick Reference Guide to Antiretrovirals

Authors: Malte Schütz, MD
Andrea Wendrow, RPh
May 14, 2001

Regular updates to this publication are posted on the Medscape Web site. Please check regularly to ensure you are using the most recent edition. It is available as an HTML document; a PDF document; and for downloading to your Palm organizer.

Guide to Antiretroviral Agents

Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (Nucleoside Analogues, NRTIs)

Generic	Brand	Dose	Comments and Common Side Effects
Abacavir (ABC)	*Ziagen*	300 mg twice daily	About 4% hypersensitivity reaction: fever, malaise, possible rash, GI, respiratory. Resolves within 2 days after discontinuation. DO NOT RECHALLENGE. Also: rash alone without hypersensitivity.
Didanosine (ddI)	*Videx EC*	400-mg capsule once daily on empty stomach (>60 kg body weight)	Peripheral neuropathy in 15%, rare pancreatitis; avoid alcohol. OK to take *Videx EC* at same time as other antiretrovirals that can be taken on an empty stomach. Older chewable tablet formulation has additional restrictions.
Lamivudine (3TC)	*Epivir*	150 mg twice daily	Generally well tolerated. Active against HBV.
Stavudine (d4T)	*Zerit*	40 mg twice daily (>60 kg body weight)	Peripheral neuropathy (1%-4% in early studies; 24% in expanded access patients with CD4+ counts <50).
Zalcitabine (ddC)	*Hivid*	0.375-0.75 mg 3 times daily	Peripheral neuropathy in 17%-31% of trial participants; oral ulcers.
Zidovudine (ZDV, AZT)	*Retrovir*	300 mg twice daily	Initial nausea, headache, fatigue, anemia, neutropenia, neuropathy, myopathy.
Zidovudine + Lamivudine	*Combivir*	1 tablet twice daily	Combination tablet containing 300 mg of ZDV and 150 mg of 3TC.
Zidovudine + Lamivudine + Abacavir	*Trizivir*	1 tablet twice daily	Combination tablet containing 300 mg of ZDV, 150 mg of 3TC, and 300 mg of abacavir.

Protease Inhibitors (PIs)

Generic	Brand	Dose	Comments and Common Side Effects
Amprenavir	*Agenerase*	1200 mg (8 cap) twice daily *	Rash (20%), diarrhea, nausea
Indinavir	*Crixivan*	800 mg (2 cap) every 8 hours on empty stomach or with snack containing <2 g of fat *	Kidney stones in 6%-8%: good hydration essential. Occasional nausea and GI upset. Store in original container which contains desiccant; without this, IDV is stable for only about 3 days.
Lopinavir/ Ritonavir	*Kaletra*	Coformulated lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (3 cap) twice daily with food	GI side effects common but mild.
Nelfinavir	*Viracept*	1250 mg (5 tab) twice daily or 750 mg (3 tab) 3 times daily with food	Diarrhea common; occasional nausea
Ritonavir	*Norvir*	600 mg (6 cap) twice daily; start with 300 mg twice daily and increase to full dose over 14 days	Nausea, diarrhea, numb lips for up to 5 weeks or longer; occasional hepatitis. Store capsules in refrigerator. Stable at room temperature for up to 1 month. Used at lower dosages as pharmacokinetic enhancer of other protease inhibitors.
Saquinavir soft gel cap	*Fortovase*	1600 mg (8 cap) twice daily or 1200 mg (6 cap) 3 times daily with fat-containing food (>28 g) *	Soft gel formulation with improved absorption, essentially replacing previous hard gel formulation (*Invirase*). Long-term storage in refrigerator. Stable at room temperature for 3 months.

* Frequently dosed with ritonavir to simplify administration and raise drug levels. See Drug-Drug Combinations section for details.

Guide to Antiretroviral Agents (Cont.)

Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

Generic	Brand	Dose	Comments and Common Side Effects
Delavirdine	*Rescriptor*	400 mg (2 tab) 3 times daily	Transient rash. P450 3A4 inhibitor. 600 mg twice daily dosing being studied. Coadministration with agents that lower gastric acid decreases absorption.
Efavirenz	*Sustiva*	600 mg (3 cap) once daily initially at bedtime	Initial dizziness, insomnia, transient rash, P450 3A4 inducer; avoid clarithromycin.
Nevirapine	*Viramune*	200 mg (1 tab) once daily for 2 weeks, then 200 mg twice daily or 400 mg once daily	Transient rash, hepatitis. P450 3A4 inducer. Once-daily dosing recommendation based on limited clinical data.

Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors

Generic	Dose	Comments and Common Side Effects
Tenofovir (not FDA-approved)	300 mg once daily	Chemically related to adefovir. No significant renal toxicity reported. In limited expanded access.

Ribonucleotide Reductase Inhibitors

Generic	Brand	Dose	Comments and Common Side Effects
Hydroxyurea (not FDA-approved for HIV therapy)	*Hydrea*	500 mg twice daily	Bone marrow suppression, aphthous ulcers, hair loss, neuropathy, hepatotoxicity. Augments ddI and d4T and their toxicities. No direct antiviral effect.

Drug-Drug Combinations

This table gives an overview of current knowledge of drug-drug combinations. The NRTIs are not listed since they do not require dose adjustments when combined. In contrast, PIs and NNRTIs tend to have complex metabolism and in combinations affect each other's drug levels and potency. The knowledge on these combinations is still evolving, and few formal dose modification recommendations are available. Caution and close monitoring are advised. Treating physicians should verify all information with an AIDS specialist and check any dose adjustments with a pharmacist.
** Comments on each combination are given below.*

	Amprenavir	Indinavir	Lopinavir/ Ritonavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Delavirdine	Efavirenz
Nevirapine	No data	↓ IDV [1]	↓ LPV [2]	No significant interaction [3]	No significant interaction [4]	↓ SQV [5]	No data	↓ EFV [6]
Efavirenz	↓ APV [7]	↓ IDV [8]	↓ LPV [9]	No significant interaction [10]	Modest ↑ in both [11]	↓ SQV level; do not combine [12]	No data	
Delavirdine	APV [13]	↑ IDV [14]	No data	↑ NFV [15]	↑ RTV [16]	↑ SQV [17]		
Saquinavir	↓ APV; ↓ SQV [18]	Antagonistic in vitro (in 1 lab)	↑ SQV-S [19]	↑ SQV-S [12]	↑ SQV [21]			
Ritonavir	↑ APV; ↓ RTV [22]	↑ IDV [23]	↓ RTV [24]	↑ NFV [25]				
Nelfinavir	↑ APV [26]	↑ IDV [27]	↑ NFV [28]					
Lopinavir/ Ritonavir	↓ APV; ↓ LPV [29]	↑ IDV [30]						
Indinavir	↑ APV; ↓ IDV [31]							

Contraindicated Combinations

- ZDV + d4T combination is antagonistic in vivo
- ddI and ddC should not be combined due to increased risk of peripheral neuropathy
- IDV + SQV combination is antagonistic in vitro and in practice extremely difficult to dose

© Medscape, Inc, 2001. Online version: http://hiv.medscape.com/updates/quickguide

Comments on Drug-Drug Combinations

1	IDV & NVP	NVP decreases IDV levels by 30%. (Indinavir decrease is most pronounced in patients with a high IDV level within the interpatient variability of IDV levels). Consider IDV dosage increase, eg, 1000 mg every 8 hours (5th CROI, 1998).
2	LPV/RTV & NVP	Decrease in LPV Cmin by 35% -40% and AUC by 20%-25%; considered not significant in patients naive to PIs. If PI resistance suspected, consider LPV dose increase to 533/133 mg (4 cap) 2x/d (Abbott data, 2000).
3	NFV & NVP	Steady-state studies indicate no significant changes in NVP or NVP levels, suggesting standard doses of each (5th CROI, 1998).
4	RTV & NVP	NVP decreases RTV levels by 11%, not requiring dose adjustment.
5	SQV & NVP	SQV-hard gel AUC decreased by 27%, which is of concern as SQV-hard gel by itself reaches marginal levels only. No effect on NVP level. No data on nevirapine and SQV-soft gel formulation.
6	NVP & EFV	Decrease in EFV AUC by 22% and EFV Cmin by 36%; NVP levels unchanged; dose increase of EFV to 800 mg daily being discussed, but no safety data are available for this dose (7th CROI, 2000).
7	APV & EFV	Decrease in APV Cmax by 36%, AUC by 39%, and Cmin by 43% (5th CROI, 1998). See comments 22 and 25 below for dosing options.
8	IDV & EFV	EFV decreases IDV AUC by 31% and Cmax by 16%; consider dose increase to IDV 1000 mg every 8 hours (ICAAC, 1998).
9	LPV/RTV & EFV	Decrease in LPV Cmin by 35%-40% and AUC by 20%-25%; considered not significant in patients naive to PIs. If PI resistance suspected, consider LPV dose increase to 533/133 mg (4 cap) 2x/d (Abbott data, 2000).
10	NFV & EFV	EFV increases NFV level by 20%. No change in EFV level. Clinical efficacy documented in several studies with standard dose of both drugs (6th CROI, 1999) .
11	RTV & EFV	EFV increases RTV AUC by 18% and Cmax by 24%. No dose adjustment for EFV necessary. Consider dose reduction of RTV. Monitor LFTs (ICAAC, 1998). See comment 21 for further dosing options.
12	SQV & EFV	EFV decreases SQV-S AUC by 62% and Cmax by 50%. Avoid combination with SQV as sole PI (ICAAC 1998). See comment 21 for further dosing options.
13	APV & DLV	DLV increases APV Cmax/AUC/Cmin by 1.3-fold/4-fold/6-fold, respectively (Glasgow, 2000). Effect of APV on DLV under evaluation.
14	IDV & DLV	Compared with IDV 800 mg 3x/d alone, IDV 400 or 600 mg with DLV 400 mg 3x/d leads to increase in IDV Cmin of 140% and 400% respectively. IDV 1200 mg with DLV 600 mg 2x/d with food increases IDV Cmin/AUC/Cmax by 0%/+40%/+70%. Consider dosing IDV 600 mg with DLV 400 mg 3x/d, or IDV 1200 mg with DLV 600 mg 2x/d with or without food (ICAAC, 1999, Glasgow, 2000).
15	NFV & DLV	Increase in NFV levels by 113%. 40% decrease in DLV AUC (Pharmacia & Upjohn data 8/98).
16	RTV & DLV	DLV increases RTV levels by 70%. May merit RTV dose reduction, eg, 400 mg 2x/d. Limited data (5th CROI, 1998, P&U data 8/98).
17	SQV & DLV	DLV dosed 400 mg 3x/d or 600 mg 2x/d decreases SQV clearance by 63%, resulting in increase in SQV AUC/Cmin/Cmax. Dose of SQV 1400 mg 2x/d or 1000 mg 3x/d with DLV 600 mg 2x/d or 400 mg 3x/d being evaluated (7th CROI, 2000).
18	APV & SQV	Decrease in APV Cmax/AUC/Cmin by 37%/32%/14%, respectively, and increase in SQV Cmax by +21%, but decrease of SQV AUC by 19% and Cmin by 48% (Geneva, 1998). SQV 800 mg + RTV 100 mg + APV 600 mg 2x/d suggested (Salvage Workshop, 2000).
19	LPV/RTV & SQV	Single-dose PK suggests increase in SQV AUC and Cmin; SQV 800 mg 2x/d with standard-dose LPV suggested (Abbott data).
20	NFV & SQV	NFV increases SQV-S levels 3-fold or higher. Consider dosage of NFV 750 mg + SQV-S 800 mg 3x/d, or NFV 1250 mg + SQV-S 1200 mg 2x/d (under study) (6th CROI, 1999).
21	RTV, SQV & EFV	RTV increases SQV levels 3-fold or higher. No food effect on SQV level in this combination. RTV level not affected, but generally same clinical efficacy with reduced RTV dose with considerably fewer GI side effects. Good results from studies of 400 mg 2x/d for each drug. Once-daily dosing of SQV with low-dose RTV as pharmacokinetic enhancer being studied. The addition of EFV to RTV/SQV 400 mg 2x/d does not significantly change levels (7th CROI, 2000).
22	APV, RTV & EFV	RTV increases APV levels significantly, ie, APV 1200 mg with RTV 200 mg 2x/d increases APV Cmax/AUC/Cmin by +33%/+131%/+680%. The addition of EFV 600 mg qd to this combination results in Cmax -9%, AUC +8% and Cmin +27% (Falloon, 1999; Lamotte, 2000). APV decreases RTV Cmin 3-fold compared with RTV Cmin in RTV/IDV or RTV/SQV, which may affect levels of other PIs added to APV/RTV. (PK Workshop, 2001). Most commonly used dose: APV 600 mg + RTV 100 mg 2x/d. Once-daily dosing with APV 1200 mg + RTV 200 mg being evaluated.
23	IDV & RTV	RTV increases IDV AUC up to 480%. Compared with IDV alone, 400 mg of both drugs 2x/d leads to same IDV peak and higher trough levels and acts as true dual-PI combo. No reports of nephrolithiasis in this combination. IDV/RTV 800/100 mg or 800/200 mg 2x/d augments IDV to higher peak and trough levels without antiviral activity of RTV. No significant food effect on IDV absorption with either dose combination. Other dose combinations under study (6th CROI, 1999).

© Medscape, Inc, 2001. Online version: http://hiv.medscape.com/updates/quickguide

Comments on Drug-Drug Combinations (Cont.)

24	LPV/RTV & RTV	Addition of RTV to LPV/RTV increases LPV concentration. Studies in progress. LPV/RTV produces RTV Cmin that is 3-fold lower than RTV Cmin when RTV 100 mg 2x/d is combined with IDV or SQV (PK Workshop, 2001).
25	NFV & RTV	RTV increases level of NFV and NFV M8 metabolite. Once-daily NFV 2000 mg + RTV 200 mg increases combined NFV + M8 Cmin/AUC/Cmax by 50% compared with NFV 1250 mg 2x/d in HIV-negative volunteers. Rashes noted (PK Workshop, 2001). RTV 400 mg with NFV 500 mg or 750 mg (all 2x/d) results in NFV AUC equivalent to standard dose. Higher dose results in higher AUC of M8, but also lower RTV level. Limited clinical data (6th CROI, 1999).
26	APV, NFV & EFV	Full dose of APV+NFV results in decrease in APV Cmax by -14%, but increase in AUC by +46% and Cmin by +235%. No significant effect on NFV levels. The addition of EFV 600 mg qd resulted in same APV Cmax and AUC and mild reduction of Cmin by -14%. Consider dosing APV/NFV or APV/NFV/EFV at full dose of each drug (7th CROI, 2000).
27	IDV & NFV	NFV increases IDV level by 51%; IDV does not affect NFV level. NFV 1250 mg with IDV 1200 mg 2x/d with a low-fat snack on empty stomach shows good drug levels and clinical efficacy (6th CROI, 1999).
28	LPV/RTV & NFV	Limited data from single-dose PK suggests unchanged NFV AUC, but increase in NFV Cmin and M8 metabolite.
29	LPV/RTV & APV	APV 450-750 mg + LPV/RTV 2x/d leads to significant decrease of APV Cmin by 220-420% and trend to lower LPV Cmin, compared with APV + RTV 100 mg or LPV/RTV alone (historical controls). Additional RTV 100 mg 2x/d did not compensate for this interaction (PK Workshop, 2001).
30	LPV/RTV & IDV	Single-dose PK show increase in IDV level; IDV dose reduction suggested (Abbott data, 2000).
31	APV & IDV	Increase in APV Cmax/AUC/Cmin by 18%/32%/25%, respectively, and decrease in IDV Cmax by 22%, AUC by 38% and Cmin by 27% (GlaxoWellcome data, 1999).

Antiretroviral Drug Interactions

The following tables summarize current knowledge of drug interactions between antiretrovirals and selected classes of medications. The information available is limited and the following categories explain the source of information provided. Treating physicians should verify all information with an AIDS specialist and check any dose adjustments with a pharmacist.

① Case reports/abstracted data; ② Pharmacokinetic study; ③ Clinical study; ④ Manufacturer's information; ⑤ Expert opinion

1. TB Medication/Antiretroviral Drug Interactions

The information in this table is based on pharmacokinetic data. Most problematic drug interactions occur between rifampin and PIs or NNRTIs. Since rifabutin interactions are less pronounced, it can be considered as an alternative to rifampin when coadministered with PIs or NNRTIs. Clinical judgment is advised, especially in view of decreased anti-TB activity of rifabutin when compared with rifampin. No significant drug interactions are noted between TB medications and NRTIs, with the exception of ddI which should be dosed 1 hour apart due to its antacid buffer. There may be an increased risk of neuropathy if ddC and isoniazid are coadministered. Rifampin reduces the AUC of AZT by 47%, but this is not clinically significant as intracellular levels of AZT triphosphate are not significantly affected. Ethambutol, pyrazinamide, and the fluoroquinolones have no known CYP3A4 effect, and hence no known interactions with antiretrovirals. If PIs and NNRTIs are used in combination, inhibition and induction of CYP3A4 can occur; dose adjustments for rifamycins and antiretrovirals remain unknown at this time.

	Isoniazid Mild inhibitor of CYP3A4	**Rifampin** Potent inducer of CYP3A4	**Rifabutin** Moderate inducer of CYP3A4
DLV	No known interaction	DO NOT COMBINE. 96% ↓ in DLV, no change in rifampin.	DO NOT COMBINE. 80% ↓ in DLV AUC, 342% ↑ in rifabutin AUC.
EFV	No known interaction	13%-26% ↓ EFV AUC, no change in rifampin. Unclear significance, no dose change recommended, limited data. ②	No change in EFV, 38% ↓ in rifabutin AUC, consider ↑ rifabutin to 450-600 mg 1x/d or 600 mg 3x/wk. ②
NVP	No known interaction	37% ↓ in NVP AUC. No change in rifampin. Insufficient data to recommend dose change.	16% ↓ in NVP AUC, moderate ↓ in rifabutin. Use standard-dose rifabutin. ②
APV	No known interaction	DO NOT COMBINE. 81% ↓ in APV AUC.	↓ rifabutin to 150 mg qd or 300 mg 3x/wk (200% ↑ in rifabutin AUC, 14% ↓ in APV AUC. ①
IDV	13%↑ in INH AUC after 1 week	DO NOT COMBINE. 92% ↓ in IDV AUC.	↓ rifabutin to 150 mg qd and ↑ IDV to 1000 mg 3x/d (173%↑ in rifabutin AUC, 34% ↓ in IDV AUC). ②
LPV/RTV	No known interaction	DO NOT COMBINE.	↓ rifabutin to 150 mg 3x/week (↑↑ in rifabutin AUC).
NFV	No known interaction	DO NOT COMBINE. 82% ↓ in NFV AUC.	↓ rifabutin to 150 mg qd or 300 mg 3x/wk (207% ↑ in rifabutin AUC, 32% ↓ in NFV AUC). ③
RTV	No known interaction	35% ↓ in RTV AUC and 25% ↓ in Cmax. 80% ↓ in SQV AUC and Cmax. Avoid dosing RTV or SQV alone with rifampin. With RTV/SQV 400/400 mg 2x/d combination, consider standard-dose rifampin.①	293% ↑ in rifabutin AUC. ↓ rifabutin to 150 mg qod if dosed with RTV alone. 45% ↓ in SQV AUC. Standard-dose rifabutin may be ok with SQV-SGC alone, but limited data. ②③ With RTV/SQV 400/400 mg 2x/d combination consider ↓ rifabutin to 150 mg 3x/wk or 300 mg 1x/wk. ②
SQV	No known interaction		

© Medscape, Inc, 2001. Online version: http://hiv.medscape.com/updates/quickguide

2. Oral Contraceptive/Antiretroviral Drug Interactions

Although pharmacokinetic studies have been performed with some of the NNRTIs and PIs combined with oral contraceptives (OC) to define the changes in AUC and/or Cmax, *the overall consensus by all manufacturers of these agents is to use additional or alternative forms of contraception* since the interactions are either unpredictable or their clinical significance is unclear. In clinical studies, ethinyl estradiol was the most commonly used estrogen and the progesterone was norethindrone. There is no known significant OC effect on levels of antiretrovirals at this time.

	Estrogen	Progesterone	Comment
DLV	Not felt to be a significant interaction, but possible ↑ estrogen levels	Possibly significant interaction; possible ↑ progesterone levels.	No clinical data available.
NVP	AUC↓ 29%, no change in Cmax	AUC ↓ 18%	Probably through NVP induction.
EFV	↑ AUC of uncertain significance. No significant change in Cmax	AUC↑ 37%, Cmax ↑ 8%	
APV	No data	No data	Unknown interaction at this time.
IDV	AUC↑ 24%	AUC ↑ 26%	
LPV/RTV	0.58↓ in AUC ratio, 0.59↓ in Cmax ratio	0.83↓ in AUC ratio, 0.84↓ in Cmax ratio	Ratio of 1.00 equals no effect.
NFV	AUC ↓ 47% No change in Cmax	AUC↓ 18%	Probably due to increased glucuronidation.
RTV	AUC↓ 40%, Cmax ↓ 32%	No data	Probably due to increased glucuronidation.
SQV	No clinically significant interaction	No data	Durban study TuPeB3226 did not look at OC levels.

3. Methadone/Antiretroviral Drug Interactions

Like many medications, methadone is primarily metabolized by cytochrome P450 CYP3A4. Minor metabolic pathways exist through CYP 2D6, 2C9, and 2C19. Drug interactions are to be expected, especially with NNRTIs and PIs.

	Dose Change	Comment
ZDV	None	↑ ZDV AUC by 40% not clinically significant. ④Consider monitoring for ↑ ZDV toxicity. ②
ddI	Consider ↑ ddI tablet form	Methadone causes delayed ddI tablet absorption: ↓ ddI Cmax by 64% and AUC by 41-60. No data on other ddI formulations. ②
ddC	No data	
d4T	None	↓ d4T Cmax by 39% and AUC by 18%-27%. Not clinically significant. ②
3TC	None	No drug interaction expected. ④
ABC	None	ABC is metabolized by 2 primary routes: glucuronyl transferase (like ZDV) and alcohol dehydrogenase. Consider monitoring for possible ↑ ABC toxicity. Leads to ↑ in methadone clearance by 22%. ⑤
DLV	No data	As DLV inhibits P450 CYP3A4, methadone levels are predicted to increase. Not formally studied. ⑤
EFV	Consider ↑ methadone	Levels of methadone have been reported to decrease by 25%-50%. Consider ↑ methadone dose or monitor closely for withdrawal symptoms. ①
NVP	Consider ↑ methadone	↓ methadone levels by 46%-60% have been reported. Consider ↑ methadone dose or monitor closely for withdrawal symptoms. ① ②
APV	Consider ↑ methadone	In vitro studies predict ↓ methadone AUC; monitor for withdrawal and consider ↑ methadone dose if needed. ⑤
IDV	None	Methadone slows IDV absorption without significant effect on IDV AUC. In vitro PK study predicts ↑ methadone AUC by 30%. Probably no need for dose adjustment. ②
LPV/RTV	Consider ↑ methadone ④	Study in healthy volunteers showed ↓ methadone by 53%. ②
NFV	Consider small ↑ methadone	Clinical study reported 34%-47% ↓ methadone and metabolite levels. Only 2/75 patients required 10 mg/day ↑ of methadone after started on standard dose NFV. ①③
RTV	Consider small ↑ methadone	Conflicting results of in vitro vs in vivo RTV PK studies. In vivo ↓ methadone Cmax by 38% and AUC by 36%. ② In vitro SQV study predicted no drug interaction. Combination study of RTV/SQV combination with methadone showed ↓ methadone of 19.9%-24.6% after correction for protein binding. No withdrawal symptoms observed in this study (Gerber et al, 2000) .③
SQV	No data	

Legal disclaimer: This guide has been developed solely as an educational resource for healthcare professionals interested in HIV care and research. The information presented here represents the views of the author only and not Medscape, Inc. These materials may discuss uses and dosages for therapeutic products that have not been approved by the United States Food and Drug Administration. A qualified healthcare professional should be consulted before using any therapeutic product discussed.

© Medscape, Inc, 2001. Online version: http://hiv.medscape.com/updates/quickguide

Guide to Antiretroviral Resistance Mutations

These tables give an overview of mutations associated with resistance to antiretrovirals. While the interaction between mutations is complex and cannot be fully represented in a concise table format, these tables may still aid in the interpretation of genotypic analysis results. The tables list mutations seen frequently and/or considered significant. Results of genotypic testing always indicate mutations in the majority virus population only (>20%). Mutations caused by previous antiretrovirals may only be present in minority virus populations and may thus not be detected, but will re-emerge if the drug(s) in question is resumed. Any mutations reported on previous genotypic testing of a given patient should be taken into account when deciding on future treatment.

How to read these tables:

Bold underlined: Major mutation frequently associated with high-level resistance
Bold: Common mutation that can be associated with resistance
Italicized: Not always associated with resistance; possible polymorphism

Nucleosides and Nucleotides

ZDV	**41**			**67**		**69***	**70**				**151**			**210**	**215**	**219**	**333**	184 restores ZDV sensitivity in presence of 41+215. 333 likely resistant to ZDV + 3TC
ddI			**65**			**69***		**74**			**151**		*184*					
ddC			**65**		**69**	**69***		**74**			**151**		**184**					Incomplete data
d4T		*50*				**69***	**70**		*75*		**151**	**178**			**215**			Multiple ZDV mutations also led to d4T resistance
3TC						**69***					**151**		**184**				**333**	
ABC			**65**			**69***		**74**		**115**	**151**		**184**					Multiple mutations required
ADV			**65**		**69**	**69***	**70**											184 increases ADV sensitivity
TNV			**65**				**70**											Limited data

69* = 69SS insertion, which along with other RT-mutations leads to cross resistance for the class and is difficult to identify in genotypic testing.
151 = leads to cross-resistance to NRTI class when present along with ≥3 mutations.

Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

DLV		**103**				**181**				**236**	NNRTI resistance occurs quickly if viral suppression is incomplete. K103N and Y181C are the most common mutations and lead to cross-resistance. Y181C alone may not lead to EFV resistance.
EFV	**100**	**103**		**108**	**179**	**181**	**188**	**190**	**225**		
NVP	**100**	**103**	**106**	**108**		**181**	**188**	**190**			

Protease Inhibitors (PIs)

APV	*10*						*36*	*46*	**47**	**48**	**50**	**54**	*63*	*71*			**82**	**84**			1° mutn: I50V; 88 increases APV sensitivity
IDV	*10*	**20**	**24**		**32**		*36*	**46**		*48*		**54**	*63*	*71*	**73**	*77*	**82**	**84**		**90**	≥3 mutns needed for high-level resistance
LPV	*10*	20	**24**		*32*			*46*	*47*		**50**	**54**	*63*	*71*	**73**		**82**	**84**		**90**	Resistance with multiple mutations only
NFV	*10*			**30**			*36*	*46*		*48*				*71*		*77*	**82**	**84**	**88**	**90**	Primary mutation: D30N, occ. L90M
RTV	*10*	**20**			**32**	**33**	*36*	*46*				**54**	*63*	*71*		*77*	**82**	**84**		**90**	Multiple mutations required
SQV	*10*	**20**	**24**	**30**			*36*	*46*		**48**		**54**	*63*	*71*	**73**	*77*	**82**	**84**		**90**	Primary mutations: G48V & L90M

Primary mutations are 30, 48, 54, 82, 84, 90. Resistance to all PIs is likely if 2 or more of these mutations are present

© Medscape, Inc, 2001. Online version: http://hiv.medscape.com/updates/quickguide

SCD-UHP - NANCY BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

VU

NANCY, le **22 MAI 2001**
Le Président de Thèse

Professeur **J. POUREL**

NANCY, le **5 JUIN 2001**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **11 JUIN 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

Résumé de la thèse.

Nous rapportons 5 observations nancéiennes concernant des patients HIV+ souffrant d'ostéonécroses des têtes fémorales (ONATF). Dans une première partie, un rappel bibliographique fait le point sur les conceptions nosologiques et thérapeutiques actuelles concernant l'ONATF, les manifestations rhumatologiques compliquant l'évolution de l'infection par le VIH et les modalités de prise en charge des patients HIV+. Les observations sont rapportées en colligeant les données démographiques, cliniques, virologiques, biologiques et radiologiques (IRM notamment). Les différents traitements (notamment les inhibiteurs de protéases) sont analysés afin de prendre en compte une éventuelle imputabilité. Nous suggérons que la présence de facteurs confondants doive être prise en compte, et plus particulièrement les dyslipidémies, une corticothérapie, et un éventuel éthylisme (volontiers compulsif). Il apparaît ainsi que ces facteurs, tout comme l'infection HIV elle-même, prennent une part active dans la genèse de ces ONATF, bien plus que les anti-rétroviraux. On observe par ailleurs que les données démographiques (âge, sexe) sont superposables à celles des populations témoins. Par ailleurs, une fois constituées, le traitement et le pronostic de ces ONATF ne se distinguent en rien des formes classiques.

TITRE EN ANGLAIS

Avascular osteonecrosis of the femoral head in 5 HIV patients : a role of protease inhibitors?

THESE : Médecine spécialisée – Année 2001

MOTS CLEFS

Ostéonécrose de la tête fémorale, antiprotéase, SIDA, HIV+, IRM

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine
9 Avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre lès Nancy Cedex