

.....

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

.....

Dépistage et prise
en charge des
comorbidités chez
l'adulte vivant avec
le VIH

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Dépistage et prise en charge des comorbidités chez l'adulte vivant avec le VIH
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Actualiser les recommandations du suivi et de prise en charge des comorbidités des adultes vivant avec le VIH
Cibles concernées	Patients concernés par le thème : PVVIH adultes ; Professionnels concernés par le thème : infectiologues, internistes, généralistes, psychiatres, addictologues, cardiologues, néphrologues, hépatologues, rhumatologues, médecins de santé publique, tout autre professionnel de santé impliqué dans le suivi des PVVIH ; Associations de patients
Demandeur	Ministère de la santé et de la prévention
Promoteur(s)	Conseil national du SIDA et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel, infectiologue, CHU de Toulouse
Auteurs	Groupe de travail sous la direction du Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux : Dr Arnaud Blanc, médecin généraliste, Morangis ; Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de Guadeloupe ; Dr Nathalie De Castro, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris ; Pr Maxime Hentzien, infectiologue, CHU de Reims ; Dr Mojgan Hessamfar-Joseph, médecin de santé publique, CHU de Bordeaux ; Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier ; Madame Hélène Meunier, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV ; Pr Olivier Robineau, infectiologue, CHU de Tourcoing.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la DGS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées par la direction des affaires juridiques du Ministère de la Santé et de la Prévention. Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » (www.transparence.sante.gouv.fr) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
Validation	Version du [18 juin 2024]
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.cns.sante.fr et www.anrs.fr

Conseil national du sida et des hépatites virales
39-43 quai André Citroën
75902 Paris cedex 15

ANRS | Maladies infectieuses émergentes
PariSanté Campus - 2, rue d'Oradour-sur-Glane
75015 Paris

Sommaire

1. Prévention du risque cardiovasculaire	8
1.1. L'infection par le VIH est-elle un facteur de risque d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires ?	8
1.2. Comment mesurer le risque cardiovasculaire ?	9
1.3. Quelle prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire ?	14
1.4. Qui adresser à une consultation cardiologique ?	14
1.5. À quelle fréquence doit-on réaliser une consultation cardiologique avec ECG ?	15
1.6. Quelle démarche entreprendre si la TA de votre patient est $\geq 140/90$ mmHg lors de votre consultation ?	15
2. Les dyslipidémies	19
2.1. Données épidémiologiques	19
2.2. Comment diagnostiquer une dyslipidémie ?	20
2.3. Quels sont les objectifs de prise en charge du LDL-Cholestérol ?	21
2.4. Quels sont les principes généraux de prise en charge d'une hypercholestérolémie ?	23
2.4.1. Mesures générales : diététique – incitation à l'exercice – arrêt du tabac et contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire	23
2.4.2. Faut-il modifier le traitement antirétroviral ?	23
2.4.3. Traitements hypolipémiants	24
2.4.4. Quelle prise en charge pour les hypertriglycéridémies ?	27
3. Maladies endocriniennes et métaboliques au cours de l'infection par le VIH	32
3.1. Le diabète	32
3.1.1. Données épidémiologiques	32
3.1.2. Chez qui doit-on réaliser un dépistage du diabète de type 2 ?	32
3.1.3. Comment prendre en charge un diabète chez une PVVIH ?	34
3.1.4. Le syndrome métabolique	35
3.1.4.1 Quelle définition du syndrome métabolique ?	35
3.1.4.2 Quelle prise en charge d'un « prédiabète » et du syndrome métabolique ?	36
3.2. L'hypogonadisme	36
3.2.1. L'hypogonadisme chez l'homme	36
3.2.1.1. Epidémiologie et clinique	36
3.2.1.2. Comment rechercher un hypogonadisme chez l'homme ?	37
3.2.2. L'hypogonadisme chez la femme	38
3.3. Les dysthyroïdies	38
3.4. Le risque osseux et la vitamine D	39
3.4.1. Ostéonécrose	39
3.4.2. Ostéoporose	40

3.4.2.1.	L'ostéoporose est-elle plus fréquente chez les PVVIH ?	40
3.4.2.2.	Faut-il proposer un dépistage de l'ostéoporose chez les PVVIH ?	41
3.4.2.3.	Quelle prise en charge de l'ostéoporose ?	42
3.4.3.	Faut-il doser et supplémenter en vitamine D ?	43
4.	Poids et infection par le VIH	50
4.1.	Introduction	50
4.2.	Définition, épidémiologie, facteurs associés à la prise de poids et son impact.	50
4.3.	Traitement antirétroviral et prise de poids	52
4.3.1.	Anti-intégrases et prise de poids	52
4.3.2.	TAF, TDF et prise de poids	53
4.3.3.	Autres ARV et prise de poids	53
4.4.	Surveillance du poids et des autres paramètres liés	53
4.5.	Spécificités de la prise en charge d'une surcharge pondérale	54
4.5.1.	Organisation générale de la prise en charge du surpoids et de l'obésité ^[195, 196]	54
4.6.	Qui adresser au spécialiste ?	55
4.7.	Prise en charge de l'obésité	56
4.8.	Spécificité de la prise en charge de la surcharge pondérale chez les PVVIH	57
4.8.1.	Réversibilité de la prise de poids sous antirétroviraux	57
4.8.2.	Place des traitements médicamenteux chez les PVVIH	58
4.8.3.	Place de la chirurgie bariatrique chez les PVVIH	58
5.	L'atteinte rénale au cours de l'infection par le VIH	62
5.1.	Qu'est-ce que la maladie rénale chronique chez les personnes vivant avec le VIH et comment la mesurer ?	62
5.2.	Données épidémiologiques : prévalence, déterminants et impact de la maladie rénale chronique chez les PVVIH.	64
5.3.	Quel bilan néphrologique chez les PVVIH ? Quelles indications ?	65
5.3.1.	Quel bilan ?	65
5.3.2.	Quelles indications ?	65
5.4.	Quand adresser le patient à un néphrologue ?	66
5.5.	Prise en charge initiale de la maladie rénale chronique chez les PVVIH	67
5.5.1.	Evaluation initiale	67
5.5.1.1.	Evaluation de la sévérité	67
5.5.1.2.	Evaluation du risque de progression et d'évolution vers un traitement de suppléance rénale	67
5.5.1.3.	Le diagnostic étiologique	68
5.5.1.4.	Evaluation du risque cardiovasculaire	69
5.5.1.5.	Recherche de complications :	69
5.5.1.6.	Evaluation des besoins psycho-socio-professionnels du patient	70

5.6.	Mesures de néphroprotection	70
5.6.1.	Information du patient et éducation thérapeutique ^[218]	70
5.6.2.	Mesures de néphroprotection et éducation du patient	70
5.7.	Suivi de la PVVIH atteinte de maladie rénale chronique	73
5.8.	Méthodes de suppléance de la MRC dans le contexte de la PVVIH	74
5.8.1.	Epuration extra-rénale	74
5.8.2.	Transplantation rénale	74
5.9.	Rein et antirétroviraux	75
5.9.1.	Toxicité rénale des ARV	75
5.9.2.	Adaptation posologique des ARV en cas de maladie rénale chronique	75
5.9.3.	« Long-acting » et maladie rénale chronique	75
6.	Morbidité hépatique chez les PVVIH	79
6.1.	Epidémiologie des atteintes hépatiques au cours de l'infection par le VIH	79
6.2.	Quel bilan pratiquer au décours de la découverte d'une cytolyse aiguë ?	79
6.3.	Quelles sont les complications hépatiques des antirétroviraux ?	80
6.3.1.	Atteinte hépatique précoce	80
6.3.2.	Anomalies tardives et chroniques du bilan hépatique : stéatose et stéatohépatite (MASH : <i>metabolic-associated steatohepatitis</i>)	82
6.3.3.	Maladie vasculaire du foie et VIH	84
6.4.	Surveillance du bilan hépatique	85
7.	Troubles psychiatriques	88
7.1.	Données épidémiologiques	88
7.2.	Quelle est la clinique des maladies psychiatriques les plus fréquentes au cours de l'infection par le VIH ?	89
7.2.1.	Dépression	89
7.2.2.	Troubles anxieux	89
7.2.3.	Autres troubles	90
7.3.	Comment dépister les troubles anxieux et dépressifs ?	90
7.4.	Quelle prise en charge pour les troubles anxieux et dépressifs ?	91
7.4.1.	Mesures générales et d'accompagnement	91
7.4.2.	Traitement à visée psychiatrique	92
7.5.	Quand demander un avis spécialisé devant un trouble dépressif ou anxieux ?	93
7.6.	Symptômes d'allure psychotique	94
8.	Addictions	97
8.1.	Données épidémiologiques	97
8.2.	Comment repérer et prendre en charge ?	98
8.2.1.	La problématique du tabac	99
8.2.2.	Les autres addictions	101
8.3.	Vers qui orienter ?	102

9. Le déclin cognitif	104
9.1. Quels sont les principaux éléments physiopathologiques des TNC chez les PVVIH ?	104
9.2. Quelles classifications et quelle épidémiologie pour les TNC chez les PVVIH ?	104
9.3. Quels sont les facteurs associés aux TNC chez les PVVIH ?	105
9.4. Qui dépister et à quelle fréquence ?	106
9.5. Comment dépister ?	107
9.6. Comment procéder au diagnostic ?	108
9.7. Quelle prise en charge pour ces PVVIH ?	109
10. Le risque pulmonaire (hors infections)	114
10.1. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'emphysème.	114
10.2. Les cancers pulmonaires	116
10.3. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	116
11. L'infection par le VIH chez le sujet âgé	118
Table des annexes	121
Références bibliographiques	141
Participants	158
Table des figures	160
Table des tableaux	161
Abréviations et acronymes	162

1. Prévention du risque cardiovasculaire

1.1. L'infection par le VIH est-elle un facteur de risque d'athérosclérose et de maladies cardio-vasculaires ?

Bien que la prévalence des maladies cardio-vasculaires diminue depuis 20 ans chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), le risque de maladie cardiovasculaire est deux fois plus élevé chez les PVVIH comparativement à la population générale d'après les résultats de plusieurs études [1-3]. Certaines modélisations (cohorte ATHENA, Pays Bas) montrent qu'en 2030, 70% des PVVIH auront plus de 50 ans et 84% auront au moins une maladie cardiovasculaire [4]. En France, les maladies cardiovasculaires sont la 3^e cause de décès des PVVIH [5-7].

Les PVVIH ont un risque plus élevé d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle et d'hypertension artérielle pulmonaire, d'artériopathie périphérique, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'insuffisance cardiaque et de mort subite [1-3,8,9]. Néanmoins, malgré un risque cardiovasculaire accru, la prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire chez les PVVIH n'est pas suffisamment considérée.

Trois facteurs expliquent l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les PVVIH :

- **Les effets propres de l'infection à VIH** via l'inflammation chronique et l'activation immune persistante qui favorisent la thrombose et l'athérosclérose, comme cela a été mis en évidence par les résultats de l'essai SMART il y a déjà 15 ans [10-15]. Le surrisque d'infarctus persistait chez les PVVIH traitées entre 2003 et 2009 même après avoir atteint un bon contrôle virologique dans la cohorte des vétérans américains [16].
- Les PVVIH ayant un nadir de CD4 < 200/μL, un mauvais contrôle virologique de l'infection virale et des CD8 élevés (témoin de l'hyperactivation immune) ont un risque cardiovasculaire accru bien qu'il soit difficile à mesurer exactement en l'absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire [10-15,17].
- **Une fréquence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels**, en particulier le tabagisme, l'hypertension artérielle (notamment chez les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne), l'insuffisance rénale chronique, les troubles métaboliques mais aussi des autres facteurs de risque non traditionnels tels que l'utilisation de substances psychoactives (cannabis, cocaïne, amphétamines et dérivés) ou l'alcool, la dépression, le stress, la précarité socio-économique ou la co-infection par le VHC [1-3,18,19].
- **L'exposition aux antirétroviraux**
Les combinaisons antirétrovirales (ARV) plus anciennes ont été suspectées dans le risque de survenue d'infarctus du myocarde, en particulier l'exposition prolongée aux inhibiteurs de la protéase (IP) ou l'utilisation de l'abacavir (ABC), avec des résultats discordants, mais des études plus récentes montrent que l'effet des ARV sur le risque vasculaire est bien inférieur à celui des autres facteurs de risque [20-26].

A l'inverse, le traitement précoce de l'infection VIH protège du risque d'évènement cardiovasculaire et ce bénéfice est nettement supérieur au risque éventuellement induit par les traitements [10, 23]. L'effet des combinaisons plus récentes à base d'inhibiteurs de l'intégrase (INI) (dolutegravir (DTG), bictegravir

(BIC)) sur la prise de poids ou le risque d'hypertension sous ARV est un élément à prendre en compte pour le risque cardiovasculaire mais les études de cohortes ne montrent pas d'impact de la prescription des INI sur le risque cardiovasculaire à 4 ans [27].

Il faut donc considérer que l'infection VIH est un facteur de risque supplémentaire d'athérosclérose et/ou d'insuffisance cardiaque dans certaines situations, en particulier chez des patients ayant débuté leur traitement tardivement (nadir CD4 < 200/μL), ayant un mauvais contrôle virologique, une longue exposition sous IP ou lipodystrophiques.

Les données concernant les PVVIH traitées à l'ère du traitement universel précoce sont limitées, mais les personnes ayant débuté le traitement ARV avec un taux de CD4 > 500/μL n'ont probablement pas de risque cardiovasculaire plus élevé que la population générale, comme cela a été montré dans de grandes cohortes américaines analysant les périodes plus récentes correspondant à la mise sous ARV plus précocement au cours de l'infection [25, 28].

1.2. Comment mesurer le risque cardiovasculaire ?

Le risque cardiovasculaire doit être dépisté systématiquement chez les PVVIH, à partir de 40 ans chez les hommes et 45 ans chez les femmes, puis tous les 5 ans au minimum en l'absence de risque identifié de maladie cardiovasculaire ou en cas de changement de situation : modification de l'exposition aux facteurs de risque, modification de l'IMC, lipodystrophie, changement de traitement ARV, apparition de comorbidités, co-infections virales.

L'interrogatoire doit rechercher :

- les facteurs traditionnels qui doivent être recueillis et réévalués régulièrement, en particulier pour les facteurs modifiables (tableau 1) ;
- des facteurs non traditionnels tels que l'utilisation de cocaïne ou autres substances psychoactives.

Tableau 1 : Facteurs associés à un risque cardiovasculaire augmenté (adapté à partir des recommandations de l'European Society of Cardiology 2021 (ESC) [29] et America Heart Association (AHA) 2018 [2])

Facteurs traditionnels de risque cardiovasculaire* :

- Hypercholestérolémie familiale ;
- Tabagisme actuel § ;
- IMC ≥ 25 kg/m² ;
- Hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
- Diabète sucré ;
- Insuffisance rénale chronique ;
- Histoire familiale de mort subite ou de maladie cardiovasculaire chez un parent du premier degrés (homme < 55 ans, femme < 65 ans) ;
- LDL-cholestérol ≥ 1,16 g/L** ;

- **Facteurs aggravant le risque cardiovasculaire*** :**
- Cancer ;
- BPCO, syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ;
- Facteurs hormonaux : ménopause précoce, hypogonadisme ;
- Migraine ;
- Facteurs socio-économiques défavorables ;
- Troubles anxiodépressifs ;
- Maladies inflammatoires chroniques ;
- Utilisation de substances psychoactives ;
- Consommation d'alcool excessive ;
- Facteurs spécifiques à l'infection par le VIH :
 - ARN VIH non contrôlé
 - Nadir des CD4 < 200/μL
 - CD8 > 800/μL
 - Hépatite C chronique (non traitée pendant plusieurs années) ;
 - Exposition cumulée >10 ans aux IP ;
 - Lipodystrophie, syndrome métabolique.

* Facteurs de risque pris en compte dans la plupart des modèles de calcul du risque cardio-vasculaire

** Seuil pris en compte dans le score européen SCORE2 : ≥ 3 mmol/L soit 1,16 g/L

*** Ces facteurs augmentent le risque cardiovasculaire, ils doivent être considérés pour moduler le calcul du risque, notamment chez des patients qui n'ont pas de facteur de risque traditionnel.

§ Dans la population générale, après sevrage tabagique, le risque cardiovasculaire diminue rapidement dans les 5 années suivantes, mais plusieurs études ont montré qu'il reste plus élevé pendant 10 à 15 ans comparativement aux personnes n'ayant jamais fumé [30, 31].

De nombreux modèles ont été développés pour calculer le risque d'évènement cardiovasculaire (coronaropathie, accident vasculaire cérébral) à 5 ou 10 ans en population générale, pour des personnes sans maladies cardiovasculaires connues, en fonction des facteurs de risque classiques. L'un des plus anciens est le score de Framingham, remplacé dans les recommandations nord-américaines plus récemment par le ASCVD score [2].

Score de risque d'évènement cardiovasculaire



La société Européenne de cardiologie ainsi que l'EACS recommandent l'utilisation du Systématique Coronary Risk Evaluation (SCORE, récemment actualisé : SCORE2 et SCORE2-OP) [29] (lien du site <https://u-prevent.com/calculators> et QR code du site U-PREVENT pour la mesure du risque cardiovasculaire selon SCORE 2).

Ces scores ont été développés essentiellement chez des populations blanches des USA ou d'Europe. Les études évaluant leur capacité à prédire la survenue d'un évènement cardiovasculaire chez les PVVIH ont montré que ce risque était en général sous-estimé, en particulier chez les femmes et les afro-américains [2, 28, 32]. Dans le cadre de la cohorte D:A:D, des scores spécifiques intégrant certains

paramètres liés à l'infection VIH (molécules ARV utilisées, CD4) ont été développés à partir de cohortes européennes mais avec les mêmes limites que les autres scores (<https://www.chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores>) [33].

L'utilisation d'un score peut être un outil pour estimer le risque cardiovasculaire chez des patients sans maladie cardiovasculaire connue mais il faudra alors tenir compte du fait qu'ils peuvent sous-estimer le risque. Certains auteurs américains suggèrent d'appliquer un facteur correctif en multipliant le risque obtenu par un facteur de 1,5 à 2, en particulier pour les PVVIH qui ont débuté leur traitement à un stade avancé (nadir CD4 < 200/μL), en cas de mauvais contrôle virologique (inobservance) ou de syndrome métabolique, y compris NASH, lipodystrophie, adiposité viscérale ou sous-cutanée [2, 28, 34, 35]. On peut également considérer plus simplement que l'infection VIH est un facteur de risque supplémentaire dans ces situations, de même que l'âge > 70 ans.

L'exemple du score européen est reporté ci-dessous (figure 1) pour les populations à faible risque (dont fait partie la France) [29, 36] et doit être interprété au regard de la présence d'autres facteurs de risque ou d'autres facteurs aggravant le risque de maladie cardiovasculaire (figure 2).

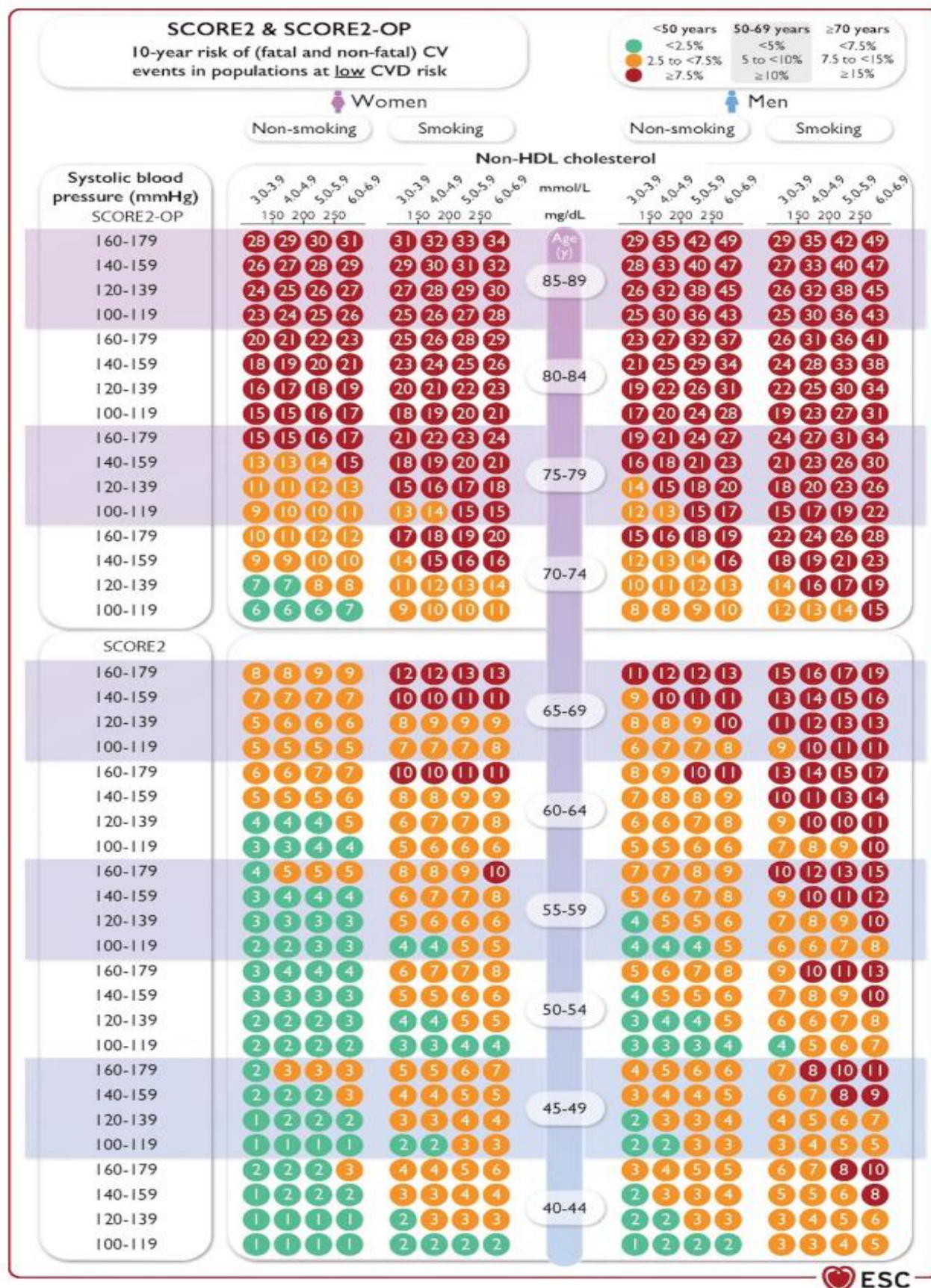


Figure 1: Systematic Coronary Risk Estimation 2 and Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE2 et SCORE2- OP) : évaluation du risque à 10 ans de la survenue d'événements cardiovasculaires fatals ou non (IDM ou AVC) chez des personnes sans facteurs de risque connu [29].

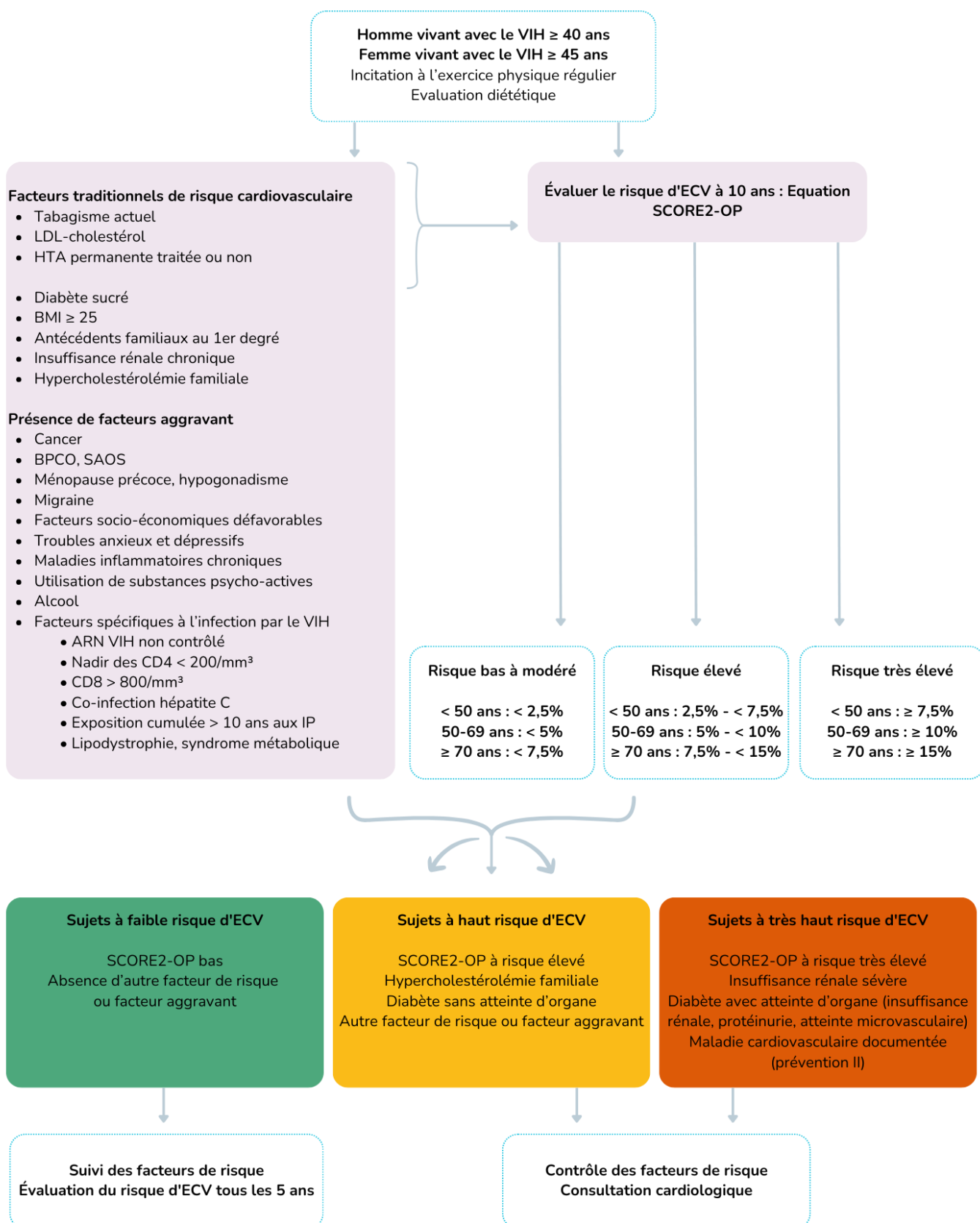


Figure 2: Evaluation du risque d'évènement cardiovasculaire (ECV) chez les PVVIH

Les biomarqueurs (CRP ultrasensible, cytokines inflammatoires), et les marqueurs morphologiques (épaisseur intima-media carotidienne, calcifications coronaires) ou fonctionnels (rigidité aortique, fonction endothéliale) du risque vasculaire n'ont pas encore leur place dans une surveillance à l'échelle individuelle. Néanmoins, le calcul du score calcique ou le doppler carotidien peuvent être utiles chez des patients dont le risque cardiovasculaire calculé est modéré pour aider à la décision de mise sous traitement hypolipémiant ^[29].

1.3. Quelle prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire ?

L'attitude de dépistage et suivi doit être la même que dans la population générale, mais en considérant que dans certains cas, l'infection VIH est un facteur de risque à part entière (cf supra).

En prévention primaire, l'objectif principal est de proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été démontrée dans la population générale. Cette démarche doit faire partie du bilan annuel des PVVIH, en particulier après 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme :

- Prise en charge du sevrage du tabagisme, de la consommation d'alcool et d'autres substances psychoactives, du stress et de la dépression ;
- Éducation hygiéno-diététique :
L'éducation diététique doit pouvoir s'appuyer sur une consultation spécialisée. L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (cf paragraphe « Prise en charge initiale » du chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH ») ;
- Prise en charge d'une hypercholestérolémie, d'un diabète et/ou d'une hypertension artérielle selon les recommandations en population générale (voir ci-après) ;
- Discuter une modification du traitement ARV en cas d'utilisation prolongée d'IP, ou en cas de prise de poids importante sous traitement, mais uniquement si une alternative existe ;
- La modification du traitement ARV est une mesure qui aura peu d'effet pour diminuer le risque cardiovasculaire en l'absence de prise en charge des autres facteurs de risque (notamment le tabagisme ou la prise en charge d'un surpoids/obésité).

Les dernières recommandations européennes ne préconisent pas l'utilisation d'aspirine en prévention primaire chez des personnes sans maladie cardiovasculaire connue en raison de l'absence de bénéfice clair et du risque hémorragique ^[29,37]. En l'absence de données chez les patients à risque très élevé de présenter un événement cardiovasculaire, et en plus des mesures de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, une faible posologie d'aspirine peut néanmoins être discutée (75-100 mg/j), au cas par cas, comme dans la population générale en prévention primaire si le risque hémorragique est faible ^[29]. Comme pour la population générale, en l'absence d'études spécifiques, le bénéfice de cette stratégie n'est pas démontré chez les PVVIH.

1.4. Qui adresser à une consultation cardiologique ?

Avant d'adresser des patients en consultation de cardiologie un bilan minimal comprenant ECG et bilan lipidique doit être réalisé.

Les situations suivantes doivent faire réaliser un bilan cardiovasculaire systématique afin de dépister une atteinte asymptomatique :

- les personnes à risque d'évènement cardiovasculaire élevé ou très élevé (tableau 2) ;
- les personnes de plus de 50 ans désirant reprendre une activité physique ;
- les personnes de plus de 50 ans et présentant plus de 1 facteur de risque majeur, même asymptomatiques, pour des compléments d'examens le cas échéant.

Tableau 2 : PVVIH à haut ou très haut risque cardiovasculaire (CV)

Les sujets à haut risque sont ceux avec :

- un SCORE2 entre 2,5 et 15% selon l'âge (figure 2) ;
- ou une hypercholestérolémie familiale génétique ;
- ou un diabète sans atteinte d'organe ;
- ou d'autres facteurs de risque ou facteurs aggravants.

Les sujets à très haut risque sont ceux avec :

- un SCORE2 $\geq$ 7,5, 10, ou 15% selon l'âge (figure 2) ;
- ou une insuffisance rénale chronique sévère ;
- ou un diabète avec atteinte d'organe (insuffisance rénale, protéinurie, atteinte microvasculaire) ;
- ou une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire).

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

- Tous les 6 à 12 mois : selon l'évènement antérieur en prévention secondaire ;
- Tous les ans en prévention primaire : en cas d'hypertension artérielle compliquée, diabète ou insuffisance rénale ;
- Tous les 5 ans en prévention primaire chez les sujets de plus de 50 ans sans facteur de risque.

1.6. Quelle démarche entreprendre si la TA de votre patient est $\geq 140/90$ mmHg lors de votre consultation ?

L'HTA représente une des principales comorbidités présentes au cours de l'infection par le VIH avec une prévalence de 50% ou plus dans des cohortes européennes [38, 39]. Elle doit être traitée selon les recommandations pour la population générale [29], en prenant en compte les interactions médicamenteuses potentielles, en particulier des inhibiteurs calciques avec les inhibiteurs du CYP450.

L'HTA est définie de manière consensuelle comme une PA $\geq 140/90$ mmHg mesurée en consultation et persistante dans le temps.

La mise en évidence de tels chiffres au cours d'une consultation doit faire mesurer la PA en dehors du cabinet médical, au domicile du patient afin de confirmer le diagnostic d'HTA, par automesure tensionnelle (AMT) ou par mesure ambulatoire de la PA (MAPA).

Il est recommandé de confirmer le diagnostic d'HTA avant de débuter un traitement antihypertenseur médicamenteux, sauf en cas d'urgence hypertensive.

Modalités de l'automesure tensionnelle (AMT) (HAS 2016)

- Utiliser un appareil validé et de préférence avec un brassard huméral
- Former le patient à la technique de l'automesure tensionnelle (et si besoin son entourage)
- Prendre les mesures en position assise, au repos avec l'avant-bras posé sur la table
- Effectuer 3 mesures le matin avant le petit déjeuner et la prise de médicaments, 3 mesures avant le coucher, 3 jours de suite (« règle des 3 »), en espaçant les mesures de quelques minutes
- Demander au patient de noter par écrit les valeurs de PA (systolique et diastolique) et de la FC observées
- Moyenne des valeurs de PA en AMT ou en MAPA (diurne) correspondant à une HTA :
 - AMT : PAS ≥ 135 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg
 - MAPA sur 24 heures : PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 80 mmHg

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

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

Les principes de prise en charge reposent en premier lieu sur les mesures d'hygiène de vie (cf chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH »), incluant une restriction sodée et le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Prise en charge thérapeutique de l'HTA

En première intention, il est recommandé d'initier une bithérapie médicamenteuse (associant IEC ou ARA II + inhibiteur calcique) si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour espérer une amélioration significative des chiffres tensionnels ^[29].

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PREVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

1. Il faut considérer que l'infection VIH est un facteur de risque supplémentaire d'athérosclérose et/ou d'insuffisance cardiaque dans certaines situations, en particulier chez des patients ayant débuté leur traitement tardivement (nadir CD4 < 200/μL), ayant un mauvais contrôle virologique, une longue exposition sous IP ou lipodystrophiques (tableaux 1 et 2). (Grade B)
2. Une évaluation du risque d'évènement cardiovasculaire doit être systématiquement proposée chez les PVVIH, à partir de 40 ans chez l'homme et 45 ans chez la femme, puis tous les 5 ans au minimum (figures 1 et 2). (Grade B)
3. L'attitude de dépistage et de suivi doit être la même que dans la population générale, mais en considérant que dans certains cas l'infection VIH est un facteur de risque à part entière. (Grade B)
4. En prévention primaire, l'objectif principal est de proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été démontrée dans la population générale. Cette démarche doit faire partie du bilan annuel des PVVIH, en particulier après 40 ans chez l'homme et 45 ans chez la femme :
 - Prise en charge du sevrage du tabagisme, de la consommation d'alcool et d'autres substances psychoactives, du stress et de la dépression ; (Grade A)
 - Éducation hygiéno-diététique ; (Grade A)
 - L'éducation diététique doit pouvoir s'appuyer sur une consultation spécialisée. L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (cf paragraphe « Prise en charge initiale » du chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH ») ; (Grade A)
 - Prise en charge d'une hypercholestérolémie, d'un diabète et/ou d'une hypertension artérielle selon les recommandations en population générale (voir ci-après) ; (Grade A)
 - Discuter une modification du traitement ARV en cas d'utilisation prolongée d'IP, ou en cas de prise de poids importante sous traitement ARV, mais uniquement si une alternative existe ; (AE)

La modification du traitement ARV est une mesure qui aura peu d'effet pour diminuer le risque cardiovasculaire en l'absence de prise en charge des autres facteurs de risque (notamment le tabagisme ou la prise en charge d'un surpoids/obésité).
 - Chez les patients à risque très élevé de présenter un évènement cardiovasculaire, et en plus des mesures de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, une faible posologie d'aspirine peut être discutée (75-100 mg/j), au cas par cas, en prévention primaire si le risque hémorragique est faible (grade B), même si, en l'absence d'études spécifiques, le bénéfice de cette stratégie n'est pas démontré.
5. Les situations suivantes doivent faire réaliser un bilan cardiovasculaire systématique afin de dépister une atteinte asymptomatique (AE) :
 - Les personnes à risque d'évènement cardiovasculaire élevé ou très élevé (tableau 2) ;
 - Les personnes de plus de 50 ans désirant reprendre une activité physique ;

- Les personnes de plus de 50 ans et présentant plus de 1 facteur de risque majeur même asymptomatiques, pour des compléments d'examens le cas échéant.

6. Une consultation de cardiologie avec ECG doit être réalisée : (AE)

- Tous les 6 à 12 mois : selon l'évènement antérieur en prévention secondaire ;
- Tous les ans en prévention primaire : en cas d'hypertension artérielle compliquée, diabète ou insuffisance rénale ;
- Tous les 5 ans en prévention primaire chez les sujets de plus de 50 ans sans facteur de risque.

7. L'HTA est définie de manière consensuelle comme une PA $\geq$ 140/90 mmHg mesurée en consultation et persistante dans le temps.

La mise en évidence de tels chiffres au cours d'une consultation doit faire mesurer la PA en dehors du cabinet médical, au domicile du patient afin de confirmer le diagnostic d'HTA, par automesure tensionnelle (AMT) ou par mesure ambulatoire de la PA (MAPA). (AE)

8. Les principes de prise en charge reposent en premier lieu sur les mesures d'hygiène de vie (cf chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH »), incluant une restriction sodée et le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire. (Grade A)

9. Prise en charge thérapeutique de l'HTA :

En première intention, il est recommandé d'initier une bithérapie médicamenteuse (associant IEC ou ARA II + inhibiteur calcique) si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour espérer une amélioration significative des chiffres tensionnels. (Grade A)

2. Les dyslipidémies

2.1. Données épidémiologiques

Les anomalies lipidiques sont présentes chez plus de la moitié des PVVIH. Dans la cohorte Aquitaine, une dyslipidémie est relevée chez 62% des PVVIH en 2021.

Dans le détail, un cholestérol total > 5,2 mmol/l (2,00 g/L) est notée chez 53% des personnes, un cholestérol LDL > 3,4 mmol/L (1,3 g/L) chez 43% et des triglycérides > 2,3 mmol/L (2 g/L) chez 21% des PVVIH.

Les mesures d'hygiène de vie et alimentaires, ainsi qu'une incitation à l'exercice physique, doivent être proposées dès le début de la prise en charge des PVVIH et rappelées tout au long de leur suivi. (Cf chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH »)

De nombreux ARV ont un impact direct sur les taux plasmatiques des lipides, variable selon la classe et la molécule.

- **Le ténofovir alafénamide (TAF) présente un profil lipidique moins favorable que le ténofovir disoporoxyde fumarate (TDF).** Plusieurs études de cohorte montrent ainsi une augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides lors du switch de TDF vers le TAF ^[40, 41]. Dans la cohorte OPERA (105 643 PVVIH ; 148 villes aux Etats-Unis et à Porto Rico), le switch de TDF vers TAF était associé à une augmentation moyenne de 0,014 g/L de LDL/mois les trois premiers mois de traitement suivi d'une ascension plus lente de 0,0033 g/L/mois les 9 mois suivants ^[42]. Sur 12 mois, l'augmentation atteignait ainsi 0,062 g/L. En ce qui concerne les TG, l'augmentation moyenne était chiffrée de 0,035 g/L/mois les trois premiers mois puis de 0,009 g/L/mois les 9 mois suivants pour un total de 0,156 g à 12 mois.

A l'inverse, le switch de TAF vers TDF est associé à une amélioration du profil lipidique et à une diminution d'environ 10% du cholestérol total ^[43].

Les conséquences de ces modifications des paramètres lipidiques n'impacteraient pas de façon significative les équations de risque cardiovasculaire D: A: D et Framingham ^[44].

- **Parmi les INNTI**, l'efavirenz (EFV), moins prescrit actuellement, est responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine (NVP) a un profil lipidique favorable avec une augmentation du cholestérol HDL. La rilpivirine (RPV), combinée au TDF, a un effet neutre sur les paramètres lipidiques ^[45]. Les rares études disponibles avec la doravirine (DOR) montrent également un profil neutre sur les lipides de cette molécule combinée le plus souvent avec le TDF dans une combinaison thérapeutique en un comprimé par jour ^[46].
- **Le ritonavir**, IP du VIH et utilisé en booster du darunavir (DRV) a un effet direct hépatique sur la production de VLDL avec une hypercholestérolémie-LDL et une hypertriglycéridémie dès les premiers mois du traitement ARV et est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire ^[47].
- **Les données de tolérance des INI** montrent que ces molécules n'ont pas ou peu d'effets sur les lipides ^[48]. Toutefois, des essais randomisés et des études observationnelles ont montré une augmentation du poids, parfois importante en particulier chez les sujets originaires d'Afrique subsaharienne, associée à la mise en route d'un traitement par INI ^[49-51] dont l'impact sur le

métabolisme lipidique et le risque cardiovasculaire à long terme ne sont pas connus (cf. paragraphe « poids »).

2.2. Comment diagnostiquer une dyslipidémie ?

La prescription d'un bilan lipidique ne doit se concevoir que dans le cadre d'une évaluation globale du risque cardiovasculaire (tableaux 3 et 4).

Il est recommandé d'évaluer le risque cardiovasculaire (RCV) en prévention primaire à l'aide de l'outil SCORE2 (40-69 ans) et SCORE2-OP (après 70 ans) (figure 1) qui estime à 10 ans la probabilité d'événements cardiovasculaires fatals ou non (IDM ou AVC) chez les personnes sans maladie cardiovasculaire connue suivantes (tableau 3).

Tableau 3 : populations justifiant une évaluation du risque cardiovasculaire

Chez les PVVIH, l'évaluation systématique peut être envisagée chez :

- Tous les hommes > 40 ans sans facteur de RCV ;
- Toutes les femmes > 45 ans sans facteur de RCV ;
- Patients présentant ≥ 1 facteur de RCV majeur (antécédents familiaux de MCV, tabagisme, HTA, dyslipidémie, obésité ou toute autre comorbidité à RCV) ;
- Patients présentant certaines comorbidités (BPCO, maladie inflammatoire chronique, SAOS, pathologies spécifiques liées au sexe).

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

Tableau 4 : réalisation du bilan lipidique (A)

Le bilan lipidique doit être réalisé dans les circonstances suivantes (recommandations HAS 2017 adaptées à la prise en charge de l'infection par le VIH) :

- Bilan initial de prise en charge de l'infection par le VIH ;
- Six mois après l'initiation ou la modification d'un traitement ARV (si normal, à renouveler tous les 5 ans lors de l'évaluation du risque cardiovasculaire par l'équation SCORE2/OP) ;
- Prise de poids, survenue d'une lipodystrophie, IMC > 30 kg/m², apparition d'un autre facteur de risque CV : HTA, prédiabète et diabète, tabagisme, insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;
- Survenue d'un événement cardiovasculaire ;
- Antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce avant 55 ans chez un parent du premier degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez un parent du premier degré de sexe féminin ;
- 1 à 3 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDLc.

2.3. Quels sont les objectifs de prise en charge du LDL-Cholestérol ?

L'objectif de valeur de LDLc doit être atteint préférentiellement par les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement ARV, le cas échéant, avant d'envisager un traitement spécifique. Les recommandations européennes et françaises de la prise en charge ont été modifiées en 2021 ^[52]. Ces recommandations intègrent la mesure du risque cardiovasculaire selon le score Européen SCORE2 (jusqu'à 69 ans) et SCORE2-OP (après 70 ans) qui prédit le risque de premier évènement cardiovasculaire à 10 ans ^[48] (figure 1) (cf paragraphe « Prévention du risque cardiovasculaire »).

De l'évaluation du risque cardiovasculaire qui exprime le risque d'évènement cardiovasculaire en pourcentage à 10 ans en fonction de la strate d'âge du patient (tableau 5), est déduit l'objectif de LDLc à proposer au patient (figure 3), parmi les autres mesures : sevrage tabagique, traitement d'une hypertension artérielle ou d'un diabète, encouragement à un exercice physique régulier et/ou une diététique appropriée, notamment pour favoriser une perte de poids en cas de surcharge pondérale.

Tableau 5 : catégories de risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans d'après les équations de risque SCORE2 et SCORE2-OP (population générale) (d'après 13)

Risque de Maladie cardiovasculaire à 10 ans	<50 ans	50- 69 ans	≥70 ans
Bas à modéré : la prise en charge des facteurs de risque est à considérer	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Elevé : la prise en charge des facteurs de risque est à considérer	2,5% - 7,5%	5% - 10%	7,5% - 15%
Très élevé : la prise en charge des facteurs de risque est recommandée	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%

En prévention primaire, chez les sujets à haut risque et très haut risque de maladie cardiovasculaire (figure 3) :

Dans un premier temps, l'objectif de cholestérol LDL doit être < 1 g/L (2,6 mmol/L) avec une réduction ≥ 50% du LDL-cholestérol basal en association avec le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires (Figure 1).

Dans un second temps, si malgré la prise en charge le risque de maladie cardiovasculaire n'est pas réduit, l'objectif de LDLc sera porté à < 0,7 g/L (1,8 mmol/L) pour les personnes à haut risque et à < 0,55 g/L (1,4 mmol/L) pour les personnes à très haut risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans (Figure 1).

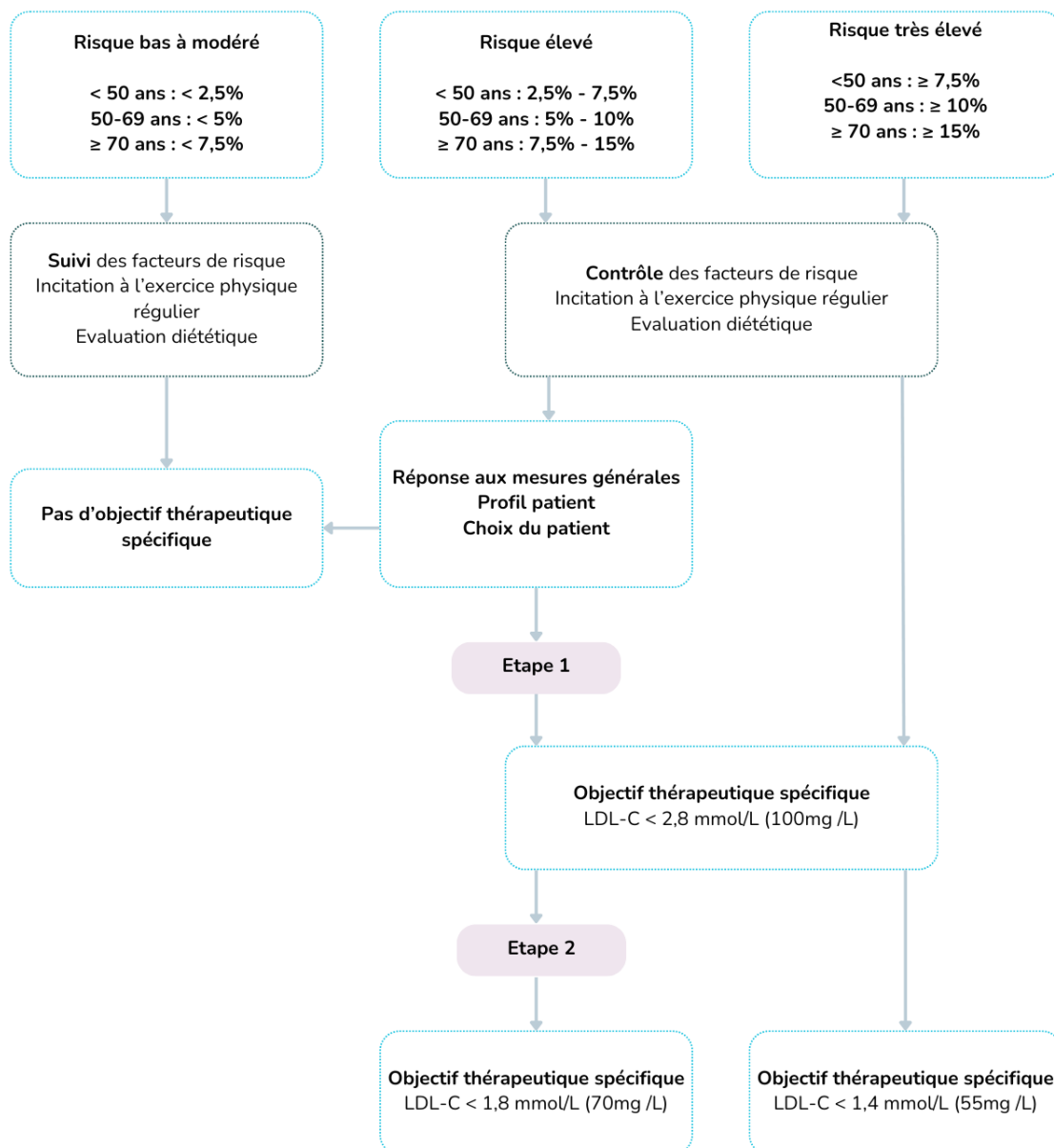


Figure 3: Objectifs thérapeutiques du LDL-Cholestérol en fonction de l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire selon l'équation SCORE2 (prévention primaire) (d'après 13).

Populations spécifiques

- **Les patients diabétiques sans atteinte d'organe** doivent être considérés à haut risque cardiovasculaire (voir ci-dessus).
- **Les patients diabétiques avec atteinte d'organe** (clairance de créatinine < 45 mL/min/1,73m² ; clairance de créatinine entre 46 et 59 mL/min/1,73m² et présence d'une microalbuminurie 30-300 mg/g ou 3-30 mg/mmol ; protéinurie > 300 mg/g ou 30 mg/mmol ; atteinte microvasculaire rénale, rétinopathie, neuropathie) doivent être considérés à très haut risque de maladie cardiovasculaire (voir ci-dessus).
- **En cas de maladie cardiovasculaire avérée** (prévention secondaire) ou de syndrome coronaire aiguë récent, l'obtention d'un LDLc < 0,55 g/L doit être atteinte si possible en 6 semaines.
- **Une hypercholestérolémie-LDL > 1,9 g/L** doit faire rechercher une hypercholestérolémie familiale génétique.

2.4. Quels sont les principes généraux de prise en charge d'une hypercholestérolémie ?

2.4.1. Mesures générales : diététique – incitation à l'exercice – arrêt du tabac et contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire

Cf paragraphe « Prise en charge initiale » du chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH »

2.4.2. Faut-il modifier le traitement antirétroviral ?

La persistance d'un LDLc supérieur à l'objectif de concentration cible malgré l'adaptation de la diététique doit faire discuter une modification du traitement ARV si celui-ci contient des IP/r ou de l'EFV, en s'assurant que les ARV restent actifs sur le virus).

- **Le remplacement de l'IP/r ou de l'EFV par un INNTI** moins délétère sur les lipides, ou par un anti-intégrase, doit être discuté.

Le remplacement de l'IP/r ou de l'EFV par la RPV en combinaison avec le TDF et l'emtricitabine (FTC) permet une amélioration du profil lipidique de 5 à 10% sur le cholestérol et les triglycérides [53]. Il n'y a pas de données d'évolution des paramètres lipidiques avec la combinaison TAF/FTC/RPV mais le switch de TDF/FTC/RPV vers TAF/FTC/RPV était associé à une augmentation de 0,15 g/L de cholestérol-LDL (environ 15%) rendant peu probable qu'un switch vers une combinaison TAF/FTC/RPV soit aussi efficace sur les paramètres lipidiques [54].

Le remplacement de l'EFV par la DOR combinée à TDF/3TC est associé à une amélioration du profil lipidique avec une diminution de 0,13 g/L de LDL-cholestérol et de 0,13 g/L de triglycérides [55].

Chez des patients naïfs, l'introduction de DOR était associée à un meilleur profil lipidique à la semaine 48 avec -0,146 g/L de LDL-cholestérol par rapport au bras DRV/r [56].

- **Le remplacement d'une trithérapie contenant du TAF** vers un schéma de bithérapie par DTG/3TC est associé à une amélioration du profil lipidique sur l'ensemble des paramètres avec notamment une réduction de 2 à 6% du LDL-cholestérol selon le traitement antérieur [57].

Dans une cohorte espagnole, le remplacement d'une trithérapie contenant du TAF vers un schéma de bithérapie par DTG/3TC ou DTG/RPV est associé à une réduction de 0,08 g/L du LDL cholestérol ^[58].

L'impact clinique de ces modifications thérapeutiques sur le risque d'évènement cardiovasculaire est peu documenté à ce jour dans la population des PVVIH.

Une étude a montré une réduction non statistiquement significative de la progression de l'épaisseur intima-media à 48 semaines chez des patients à haut risque cardiovasculaire ayant remplacé le traitement par IP/r (lopinavir/r ou DRV/r) par du DTG comme troisième agent ^[59].

Il n'y a pas de donnée à ce jour permettant de conclure à une amélioration significative des paramètres lipidiques lors du switch vers la combinaison injectable par CAB-LP + RPV-LP.

Si la question du remplacement d'un IP/r ou de l'EFV doit être systématiquement évaluée, en tenant compte de l'histoire virologique, le remplacement du TAF par du TDF doit prendre en compte également le risque rénal et le risque osseux. Le remplacement du TAF par une bithérapie à base de DTG (associant RPV ou 3TC) peut être envisagé chez les patients à haut risque vasculaire, mais doit s'accompagner de précautions concernant l'histoire virologique VIH et hépatite B.

2.4.3. Traitements hypolipémifiants

Lorsqu'aucune des mesures précédemment citées n'a permis de mettre le LDLc à l'objectif ou que ces mesures ne permettraient de toute façon pas d'espérer atteindre l'objectif, l'étape suivante est la mise en route d'un traitement par statines.

Ces médicaments ne sont pas dénués de risques chez le PVVIH en raison des interactions médicamenteuses potentielles avec les ARV (voie 3A4 du cytochrome P450), du risque accru de rhabdomyolyse et de cytolysse hépatique.

Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient (voir ci-dessus) et orienteront l'intensité de la stratégie thérapeutique (tableau 6).

Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDLc avec un rapport bénéfice/risque favorable démontré dans des études en prévention primaire et secondaire en population générale et au cours de l'infection par le VIH.

En prévention primaire, et en population générale, l'étude JUPITER (rosuvastatine versus placebo) portant sur plus de 17 000 personnes faisait état d'une réduction de mortalité de 20% ($p = 0,02$) ^[59]. Dans une méta-analyse des essais en population générale de 2013, un odds ratio de 0,86 [IC95% : 0,79-0,94] concernant la mortalité globale était noté, en faveur de l'utilisation des statines dans une

population d'âge médian 57 ans à l'inclusion ^[60]. Le nombre de sujets à traiter pour prévenir un décès était ainsi de 96 sujets pendant 5 ans [IC 95% : 64-244].

En ce qui concerne les événements coronariens, les données agrégées montraient un risque relatif de 0,73 [IC 95% : 0,67-0,80] en faveur des statines ^[61]. Toutefois, en valeur absolue, la réduction du risque n'était que de 1,2% puisqu'il était observé 4,6% d'événements dans les bras placebo versus 3,4% dans les bras statines. Le nombre de sujets à traiter était ainsi de 56 [IC 95% : 46-75] sur une durée de 5 ans pour prévenir un événement coronarien.

Les résultats concernant les événements CV, les événements cérébrovasculaires et la combinaison de ces différents événements allaient tous dans le même sens d'une réduction relative des événements de 20 à 30% et d'une réduction absolue de 0,7 à 5% selon l'événement et la combinaison considérée.

L'essai REPRIEVE ^[62] publié en juillet 2023 porte sur 7 769 PVVIH en prévention primaire (69% d'homme, 41% d'afro-américains), d'âge médian 50 ans, dont 68% avaient un taux de CD4 >500/μL au début de l'étude, traitées par 4 mg de pitavastatine ou un placebo et suivies 5,1 ans. Cette population présentait un risque de maladie cardiovasculaire traditionnel faible à modéré (médiane de risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans : 4,5%). Lors de l'analyse intermédiaire programmée, il est apparu que le risque d'événement cardiovasculaire majeur était réduit de 35% sous pitavastatine par rapport au placebo amenant à un arrêt prématuré de l'essai sur recommandation du comité de surveillance et de sécurité des données de l'étude (DSMB), considérant avec les résultats de cette analyse intermédiaire que les bénéfices de la pitavastatine sont supérieurs aux risques. Toutefois l'analyse en sous-groupes montrait que l'efficacité sur le risque d'événement cardiovasculaire était significative chez les personnes avec un risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans à 5% ou plus à l'inclusion selon l'équation de risque nord-américaine ASCVD, ayant plus de 60 ans, sans hypertension artérielle et avec un LDL-cholestérol < 1,3 g/L à l'inclusion. Sous traitement il existait une baisse du LDL-cholestérol de 1,07 g/L à 0,74 g/L.

La tolérance notamment musculaire était satisfaisante puisque 1,1% des patients ont arrêté la pitavastatine pour intolérance musculaire versus 0,5% dans le bras placebo.

La pitavastatine a obtenu une AMM en France mais la HAS avait émis un avis défavorable au remboursement, et ce traitement n'est donc pas actuellement disponible en pratique. Le profil pharmacocinétique et dynamique de la pitavastatine est proche de la rosuvastatine.

Malgré ces données déjà anciennes en population générale et très récente en population VIH, les statines restent sous-utilisées chez les personnes vivant avec le VIH puisque seuls 18,2% des sujets inclus dans la cohorte Aquitaine en prenaient en 2021 (dont environ 10% en prévention secondaire). Cette sous prescription est également relevée dans la cohorte américaine NA-ACCORD qui montre qu'approximativement la moitié des personnes éligibles reçoivent une prescription de statines ^[63].

Seules les statines non métabolisées ou peu métabolisées par le CYP450 sont recommandées avec les boosters ritonavir ou cobicistat (cf annexe Pharmacologie du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »). Elles doivent être initiées à des posologies progressivement croissantes.

- La pravastatine (10 à 40 mg/j) n'a pas d'interaction significative avec les ARV.
- La rosuvastatine (5 à 20 mg/j) s'est montrée plus efficace sur le LDLc que la pravastatine (40 mg/j) dans un essai contrôlé chez des patients recevant un IP (Essai ANRS VIHstatine) quel que soit cet IP et a été bien tolérée ^[64].

- La fluvastatine présente un profil d'interaction a priori favorable mais elle n'a pas fait l'objet d'études dans le contexte de l'infection par le VIH.
- L'atorvastatine (10 à 80 mg/j) peut être utilisée même en présence d'inhibiteur du CYP450, à doses progressivement croissantes, et en limitant les doses à 10 mg/j si associé à ATV/r, et 20 mg/j si associé à DRV/r ^[65].
- La pitavastatine (4 mg/j) a un profil proche de la fluvastatine. Son utilisation en prévention primaire est associée à une réduction des événements cardiovasculaires chez les PVVIH ^[62]. Elle n'est pas disponible en France à ce jour.

En dehors du syndrome coronaire aigu, il est conseillé de démarrer à faible posologie (5 ou 10 mg/j) puis d'augmenter progressivement jusqu'à l'atteinte de l'objectif de concentration de LDLc. Un contrôle du bilan lipidique est recommandé dans un délai de 8 à 12 semaines après le début du traitement ou après une adaptation posologique jusqu'à obtention des valeurs cibles. Une surveillance hépatique des ALAT sera réalisée dans les mêmes temps puis annuellement. Il n'est pas nécessaire de réaliser un dosage des CPK, sauf si symptômes musculaires et dans les situations préexistantes (antécédent personnel ou familial de maladie musculaire, insuffisance hépatique, insuffisance rénale) ^[66].

Que faire si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint sous statines?

Les personnes présentant une hypercholestérolémie non corrigée par les statines à doses usuelles ou intolérants aux statines pourront faire l'objet d'une réunion pluridisciplinaire incluant les spécialistes du VIH et du cardio-métabolisme.

L'ézétimibe peut être utilisé en cas de non-atteinte de l'objectif de LDLc et/ou d'intolérance aux statines (tableau 6). L'ézétimibe en association à la simvastatine ou à la rosuvastatine a montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire ^[67,68].

La combinaison de statines à faibles doses associées à l'ézétimibe (rosuvastatine 10 mg ou atorvastatine 10 mg en association avec ézétimibe 10 mg) représente une alternative séduisante à l'augmentation des doses de statines.

Dans plusieurs essais thérapeutiques en population générale, cette combinaison était non-inférieure dans la prévention du risque cardiovasculaire et permettait d'obtenir plus souvent des valeurs de LDL-cholestérol à l'objectif qu'une augmentation de dose de la statine (rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 40 mg). De plus la stratégie de combinaison était associée à une meilleure tolérance que l'augmentation des doses de statines ^[68,69].

Les essais portant sur l'utilisation de l'evolocumab ou l'alirocumab (anticorps monoclonal anti-PCSK9) ont montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire en population générale.

Chez les PVVIH, un essai utilisant l'évolocumab a montré son intérêt avec une réduction significative du LDL-cholestérol chez les PVVIH à haut et très haut risque cardiovasculaire et ayant une dose maximale tolérée de statines ou une contre-indication à cette classe ^[70].

L'evolocumab ou l'alirocumab doivent être utilisés uniquement chez les patients avec MCV et/ou hypercholestérolémie familiale génétique. Ils doivent être prescrits par un spécialiste (cardiologues, internistes, endocrinologues). Cela nécessite une demande d'autorisation préalable à adresser à la CPAM [71]. Le remboursement par la CPAM ne peut se faire que si le patient est sous dose maximale tolérée de statine ET sous ézétimibe ET si le LDLc reste supérieur à 0,7 g/L malgré ces deux traitements. Plus récemment, il a été rendu possible de proposer ces molécules pour ces mêmes patients (MCV et/ou hypercholestérolémie familiale) ayant une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe.

Conditions de remboursement en France des anticorps anti-PCSK9 (evolocumab et alirocumab) :

- Patient adulte présentant une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse établie (IDM, AVC non hémorragique, AOMI symptomatique) (prévention secondaire) dont le LDL-cholestérol n'est pas à l'objectif ($\geq 0,7$ g/L) sous dose maximale tolérée de statine et ézétimibe, ou intolérant à l'une de ces deux classes ;
- Patient adulte avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse (LDL-c > 2 g/L en prévention secondaire et LDL-c > 3 g/L en prévention primaire).

De nouveaux traitements hypolipémiants disponibles pourraient être introduits en 2024 (remboursement CPAM en attente) car déjà disponibles en Europe, pour l'acide bempédoïque en particulier chez les patients intolérants aux statines en prévention secondaire et primaire [72] ainsi qu'un oméga-3 purifié à forte concentration [73] en post IDM chez les sujets avec une hypertriglycémie > 1,5 g/L.

Tableau 6 : quelle stratégie pour atteindre les objectifs de LDL-cholestérol [35] ?

Stratégie	Baisse moyenne du LDL-cholestérol	Molécules
Statine à intensité modéré	30%	Simvastatine, Pravastatine
Statine à haute intensité	50%	Rosuvastatine, Atorvastatine
Statine à haute intensité + ézétimibe	65%	Ezétimibe en association ou seul si intolérance aux statines
i-PCSK9*	60%	Inhibiteur de PCSK9 réservé à des catégories de patients spécifiques**
i-PCSK9 + Statine à haute intensité	75%	
i-PCSK9 + Statine à haute intensité + ézétimibe	85%	

*inhibiteur de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9
 **voir ci-dessus

2.4.4. Quelle prise en charge pour les hypertriglycémies ?

La mise en évidence d'une hypertriglycémie doit faire rechercher un diabète ou une intolérance aux glucides. Il s'agit du paramètre lipidique le plus sensible au régime alimentaire (alcool, sucres rapides).

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

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

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

Un algorithme thérapeutique en fonction du niveau de triglycérides et de l'atteinte de l'objectif LDLc est proposé par la Société Française d'Endocrinologie ^[75].

Dans les hyperlipidémies mixtes, l'objectif sur le LDL-C reste primordial et les statines sont recommandées en première intention.

Si TG > 2 g/L et HDL-C bas (< 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme), l'association d'une statine avec un fibrate est recommandée en surveillant les effets indésirables afin de réduire les TG en dessous de 2 g/L et d'atteindre l'objectif de LDL-C.

Les fibrates sont contre-indiqués avec des doses de 40 mg de rosuvastatine et l'association du gemfibrozil avec la simvastatine est contre-indiquée.

L'effet recherché est une augmentation de HDL-C et une diminution des TG, au-delà de la diminution du LDL-C qui peut être obtenue avec une statine. Si les TG ne sont pas contrôlés par une statine et un fibrate, il est recommandé d'y associer un acide gras oméga-3 pour diminuer les TG ; ces associations sont bien tolérées, indique la HAS.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES DYSLIPIDEMIES

- 10.** Les mesures d'hygiène de vie et alimentaires, ainsi qu'une incitation à l'exercice physique doivent être proposées dès le début de la prise en charge des PVVIH et rappelées tout au long de leur suivi (Cf chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH »). (Grade A)
- 11.** La prescription d'un bilan lipidique ne doit se concevoir que dans le cadre d'une évaluation globale du risque cardiovasculaire. (Grade A)
- 12.** Il est recommandé d'évaluer le risque cardiovasculaire (RCV) en prévention primaire à l'aide de l'outil SCORE2 (40-69 ans) et SCORE2-OP (après 70 ans) qui estime à 10 ans la probabilité d'événements cardiovasculaires fatals ou non (IDM ou AVC) chez les personnes sans maladie cardiovasculaire connue (voir tableau 3). (Grade A)
- 13.** Le bilan lipidique doit être réalisé dans les circonstances suivantes (recommandations HAS 2017 adaptée à la prise en charge de l'infection par le VIH) (voir tableau 4) : (Grade A)
 - Bilan initial de prise en charge de l'infection par le VIH ;

- Six mois après l'initiation ou la modification d'un traitement ARV (si normal, à renouveler tous les 5 ans lors de l'évaluation du risque cardiovasculaire par l'équation SCORE2/OP) ;
- Prise de poids, survenue d'une lipohypertrophie, IMC > 30 kg/m², apparition d'un autre facteur de risque CV : HTA, prédiabète et diabète, tabagisme, insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;
- Survenue d'un évènement cardiovasculaire ;
- Antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce avant 55 ans chez un parent du premier degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez un parent du premier degré de sexe féminin ;
- 1 et 3 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDLc.

14. En prévention primaire, chez les sujets à haut risque et très haut risque de maladie cardiovasculaire (voir tableau 5 et figure 3) : (Grade A)

- Dans un premier temps, l'objectif de cholestérol LDL doit être < 1 g/L (2,6 mmol/L) avec une réduction ≥ 50% du LDL-cholestérol basal en association avec le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires ;
- Dans un second temps, si malgré la prise en charge le risque de maladie cardiovasculaire n'est pas réduit, l'objectif de LDLc sera porté à < 0,7 g/L (1,8 mmol/L) pour les personnes à haut risque et à < 0,55 g/L (1,4 mmol/L) pour les personnes à très haut risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans.

15. Populations spécifiques : (Grade A)

- Les patients diabétiques sans atteinte d'organe doivent être considérés à haut risque cardiovasculaire (voir ci-dessus) ;
- Les patients diabétiques avec atteinte d'organe (clairance de créatinine < 45 mL/mn/1,73m² ; clairance de créatinine entre 46 et 59 mL/mn/1,73m² et présence d'une microalbuminurie 30-300 mg/g ou 3-30 mg/mmol ; protéinurie > 300 mg/g ou 30 mg/mmol ; atteinte microvasculaire rénale, rétinopathie, neuropathie) doivent être considérés à très haut risque de maladie cardiovasculaire (voir ci-dessus) ;
- En cas de maladie cardiovasculaire avérée (prévention secondaire) ou de syndrome coronaire aiguë récent, l'obtention d'un LDLc < 0,55 g/L doit être obtenue si possible en 6 semaines ;
- Une hypercholestérolémie-LDL > 1,9 g/L doit faire rechercher une hypercholestérolémie familiale génétique.

16. La persistance d'un LDLc supérieur à l'objectif de concentration cible malgré l'adaptation de la diététique doit faire discuter une modification du traitement ARV si celui-ci contient des IP/r ou de l'EFV, en s'assurant que les ARV restent actifs sur le virus. (AE)

17. Le remplacement de l'IP/r ou de l'EFV par un INNTI moins délétère sur les lipides, ou par un INI doit être discuté. (Grade A)

- 18.** Le remplacement d'une trithérapie contenant du TAF vers un schéma de bithérapie par DTG/3TC est associé à une amélioration du profil lipidique sur l'ensemble des paramètres avec notamment une réduction de 2 à 6% du LDL-cholestérol selon le traitement antérieur. (Grade A)
- 19.** Si la question du remplacement d'un IP/r ou de l'EFV doit être systématiquement évaluée, en tenant compte de l'histoire virologique, le remplacement du TAF par du TDF doit prendre en compte également le risque rénal et le risque osseux. Le remplacement du TAF par une bithérapie à base de DTG associé à RPV ou 3TC peut être envisagé chez les patients à haut risque vasculaire, mais doit s'accompagner de précautions concernant l'histoire virologique VIH et hépatite B. (AE)
- 20.** Lorsqu'aucune des mesures précédemment citées n'a permis de mettre le LDLc à l'objectif, ou que ces mesures ne permettraient de toute façon pas d'espérer atteindre l'objectif, l'étape suivante est la mise en route d'un traitement par statines. (voir tableau 6) (Grade A)
- 21.** Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDLc avec un rapport bénéfice/risque favorable démontré dans des études en prévention primaire et secondaire en population générale et au cours de l'infection par le VIH. (Grade A)
- 22.** Seules les statines non métabolisées ou peu métabolisées par le CYP450 sont recommandées avec les boosters ritonavir ou cobicistat (cf annexe « Pharmacologie » du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH). Elles doivent être initiées à des posologies progressivement croissantes.
- La pravastatine (10 à 40 mg/j) n'a pas d'interaction avec les ARV. (Grade B)
 - La rosuvastatine (5 à 20 mg/j mg/jour) s'est montrée plus efficace sur le LDLc que la pravastatine (40 mg/j) dans un essai contrôlé chez des patients recevant un IP (Essai ANRS VIHstatine) quel que soit cet IP et a été bien tolérée. (Grade B)
 - La fluvastatine présente un profil d'interaction a priori favorable mais elle n'a pas fait l'objet d'études dans le contexte de l'infection par le VIH. (AE)
 - L'atorvastatine (10 à 80 mg/j) peut être utilisée même en présence d'inhibiteur du CYP450 à doses progressivement croissantes et en limitant les doses à 10 mg/j si associé à ATV/r, et 20 mg/j si associé à DRV/r. (AE)
 - La pitavastine (4 mg/j) a un profil proche de la fluvastatine. Son utilisation en prévention primaire est associée à une réduction des événements cardiovasculaires chez les PVVIH. Elle n'est pas disponible en France à ce jour. (Grade A)
- 23.** En dehors du syndrome coronaire aigu, il est conseillé de démarrer la statine à faible posologie (5 ou 10 mg/j) puis d'augmenter progressivement jusqu'à l'atteinte de l'objectif de concentration de LDLc. Un contrôle du bilan lipidique est recommandé dans un délai de 8 à 12 semaines après le début du traitement ou après une adaptation posologique jusqu'à obtention des valeurs cibles. (AE)
- 24.** La combinaison de statines à faibles doses associées à l'ézétimibe (rosuvastatine 10 mg ou atorvastatine 10 mg en association avec ézétimibe 10 mg) représente une alternative séduisante à l'augmentation des doses de statines (voir tableau 6). (Grade A)

- 25.** Les essais portant sur l'utilisation de l'évolocumab ou l'alirocumab (anticorps monoclonal anti-PCSK9) ont montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire en population générale. (Grade A)
- 26.** Pour les hypertriglycéridémies, l'intervention d'une diététicienne et une adaptation du traitement ARV, en privilégiant les molécules les moins pourvoyeuses de dyslipidémie (cf. ci-dessus), suffisent le plus souvent. (AE)
- 27.** En cas de taux de TG > 5 g/L de façon prolongée, un traitement par fibrates est recommandé dans la population générale. Cependant, le bénéfice clinique sur le risque cardiovasculaire d'un traitement par fibrates n'est pas démontré. (Grade A)
- 28.** En cas d'hypertriglycérémie sévère (> 10 g/L) et persistante, exposant au risque d'ostéonécrose et de pancréatite aiguë, les mesures diététiques doivent être drastiques et un traitement par fibrates est justifié. (AE)

3. Maladies endocriniennes et métaboliques au cours de l'infection par le VIH

Avant l'ère des traitements ARV, les troubles endocriniens chez les PVVIH étaient plus souvent liés à l'état d'immunodépression avec ses infections associées, ses tumeurs malignes et leurs traitements et leurs conséquences sur les glandes endocrines. Depuis la généralisation et le traitement systématique par les ARV, ce spectre a changé. Les PVVIH vivant plus longtemps, les problèmes métaboliques associés à la longévité, tels que la résistance à l'insuline, le diabète, les dyslipidémies et la lipodystrophie, l'hypogonadisme, la dysthyroïdie et les maladies osseuses sont fréquemment observés. Il est important de dépister ces affections qui peuvent aussi affecter la qualité et l'espérance de vie de cette population.

3.1. Le diabète

3.1.1. Données épidémiologiques

L'incidence du diabète de type 2 chez les PVVIH a été étudiée dans plusieurs grandes cohortes européennes, avec des combinaisons ARV anciennes sans extrapolation possible aux associations recommandées depuis 2010 [77-79]. Le risque de diabète associé à l'infection par le VIH pourrait en effet être aujourd'hui proche de celui de la population générale [80]. Des travaux récents font toutefois état d'une incidence élevée chez les PVVIH vieillissantes [81-83].

Les principaux facteurs de risque de survenue d'un diabète chez les PVVIH sont ceux retrouvés dans la population générale : augmentation de l'âge, de l'index de masse corporelle (IMC), du tour de taille ou du rapport taille/hanche, sexe masculin, co-infection VHC et facteurs génétiques de prédisposition. La présence d'une lipodystrophie est également associée à un risque accru de diabète, qu'elle soit le type lipoatrophie ou lipohypertrophie.

Le rôle favorisant de certaines molécules ARV dans le risque de survenue d'un diabète avait été montré : IP de 1^{re} génération, certains INTI qui ne sont plus (D4T, DDI) ou très peu (ZDV) utilisés [84]. Il n'a pas été retrouvé d'association entre le risque de diabète et le ténofovir. Concernant les INI, les données sont contradictoires. Certaines études suggèrent une fréquence accrue de diabète après initiation d'un traitement par INI mais ces études présentent des limites méthodologiques [9]. Dans la cohorte française Dat'AIDS et la cohorte italienne SCOLTA, l'utilisation d'INI n'était pas associée à un surrisque de diabète [86-87]. La prise de poids sous INI est néanmoins un facteur important à prendre en compte dans le risque de survenue de diabète.

3.1.2. Chez qui doit-on réaliser un dépistage du diabète de type 2 ?

Selon la HAS, les sujets symptomatiques ou asymptomatiques pour lesquels un dépistage du diabète de type 2 doit être fait répondent aux critères suivants [88] :

Population générale :

- Age > 45 ans ;

Et un ou plusieurs des marqueurs et/ou facteurs de risque de diabète suivants :

- surpoids, défini par un IMC ≥ 28 kg/m² ;
- sédentarité, définie par l'absence d'activité physique régulière (30 minutes, 3 fois par semaine) ;
- origine géographique non caucasienne et/ou migrante ;
- antécédent personnel de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un ou plusieurs enfants de poids de naissance > 4 kg ;
- antécédent familial de diabète chez un apparenté du 1^{er} degré (père, mère, fratrie) ;
- traitement en cours ou antécédent de diabète induit (antipsychotiques atypiques, corticoïdes, etc.) ;
- anomalie de la glycorégulation ou prédiabète (glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,26 g/l (7,0 mmol/l)).

Population à haut risque cardiovasculaire

Le diabète de type 2 doit également être recherché chez les sujets ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, répondant au critère suivant :

- Age > 45 ans ;

Et un ou plusieurs des marqueurs de risque de diabète suivants :

- hypertension artérielle traitée ou non traitée, définie par une pression artérielle systolique > 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg et/ou une hypertension artérielle connue traitée ;
- dyslipidémie traitée ou non traitée, définie par une HDL-cholestérolémie < 0,35 g/l (0,9 mmol/l) ou une triglycéridémie > 2 g/l (2,3 mmol/l).

Population en situation de précarité

Le diabète de type 2 doit être recherché chez les sujets répondant au critère suivant :

- Age > 45 ans et score EPICES > 30

Pour repérer les sujets à risque de diabète, la HAS propose d'utiliser un questionnaire validé tel que le FINDRISK2 (Finish Diabetes Risk Score : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf).

Le diabète de type 2 est défini par ^[88] :

- une glycémie à jeun (jeûne de 8 h) ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L) et vérifiée à 2 reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 11,1$ mmol/L (2 g/L) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 11,1$ mmol/L (2 g/L) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose

En l'absence de diabète, des situations à risque (prédiabète) sont diagnostiquées lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 5,6 et 7 mmol/L (hyperglycémie modérée à jeun) ou lorsque la glycémie à 2h de l'HGPO est comprise entre 7,7 et 11,1 mmol/L (intolérance au glucose).

Comme en population générale, chez les PVVIH à risque de diabète, un dépistage doit être proposé tous les 1 à 3 ans ^[88]. En cas de « pré-diabète » le dosage de la glycémie sera répété tous les ans.

Chez les PVVIH sans risque de diabète, le dépistage peut être étendu à 5 ans.

3.1.3. Comment prendre en charge un diabète chez une PVVIH ?

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

En dehors de quelques particularités évoquées ci-dessous, le traitement et le suivi sont identiques à ce qui est recommandé en population générale (cf. recommandations de la HAS 2019 ^[89]).

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

En cas de survenue d'un diabète, l'utilisation d'ARV plus favorables sur le plan métabolique (RPV, DOR) peut être privilégiée mais l'efficacité de cette stratégie n'a pas été évaluée (AE).

La prise de poids sous INI ou IP doit également faire discuter une modification thérapeutique. Avant d'envisager une modification thérapeutique pour limiter le risque métabolique, il convient de récupérer les antériorités des tests de résistance, ou à défaut les antériorités thérapeutiques pour ne pas prendre le risque d'un échec virologique (cf chapitre « Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte vivant avec le VIH »)

Concernant le choix du traitement médicamenteux du diabète, la metformine doit être utilisée en première intention, en débutant à dose faible (500 mg deux fois par jour) et en évaluant la tolérance digestive ^[86].

Dans des études pharmacocinétiques, le DTG augmente significativement l'exposition de la metformine de 79% à 145% selon la dose de DTG, pouvant justifier une surveillance accrue des glycémies en cas d'introduction ou d'interruption d'un traitement comprenant du DTG chez un patient sous metformine ^[90].

En l'absence de complication cardiovasculaire évoluée, d'insuffisance rénale sévère, ou de pronostic défavorable de la maladie VIH, l'objectif d'HbA1c doit être, dans la majorité des cas, inférieur à 7%.

Cet objectif varie selon les cas de 6,5% à 8% en fonction de l'espérance et vie et des comorbidités. Néanmoins, chez les PVVIH sous INTI, la valeur de l'HbA1c peut être sous-estimée du fait d'une hémolyse accrue ^[89]. Il est donc utile de surveiller à la fois la glycémie à jeun et l'HbA1c chez ces patients, et d'utiliser l'autocontrôle glycémique si une dissociation significative des valeurs d'HbA1c et de glycémie est observée. De même, l'HbA1c n'est pas réalisable en cas d'hémoglobinoopathie. La place du dosage de la fructosamine dans le suivi des PVVIH n'est pas établie mais pourrait avoir un intérêt dans ce contexte, en plus des mesures de la glycémie.

En cas d'inefficacité du traitement de première ligne par metformine, le traitement chez les PVVIH est le même que dans la population générale. Il convient d'adresser le patient pour une prise en charge spécialisée en diabétologie pour débiter une bi ou trithérapie antidiabétique [89-91]. En effet, en cas de risque cardiovasculaire élevé, d'insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale, l'adjonction d'une molécule ayant montré un bénéfice en combinaison avec la metformine doit être envisagée (analogues des récepteurs GLP-1 ou inhibiteur du SGLT2). (Grade A) [92-]. Ce domaine en plein essor verra probablement des modifications importantes d'indication dans les prochaines années.

La surveillance de l'HbA1c doit être réalisée tous les 3 à 6 mois en période de modifications thérapeutiques puis tous les 6 mois lorsque l'équilibre est atteint. (Grade A)

En plus des recommandations de prévention et de dépistage cardiovasculaire, du contrôle de la pression artérielle (objectif < 130/80 mmHg), du bilan lipidique (cf. chapitres correspondants), les patients diabétiques devront bénéficier régulièrement des examens de dépistage des complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), avec examen clinique, recherche de microalbuminurie, et fond d'œil.

3.1.4. Le syndrome métabolique

3.1.4.1 Quelle définition du syndrome métabolique ?

Le syndrome d'insulinorésistance ou syndrome métabolique, situation à haut risque de diabète mais aussi de maladie cardiovasculaire ou de stéatose hépatique, est défini par l'association d'au moins 3 éléments clinico-biologiques parmi l'obésité abdominale, l'augmentation de la pression artérielle, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et le HDL-cholestérol bas (tableau 7). Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées.

L'harmonisation diagnostique de 2009 [94] permet de tenir compte des différences ethniques dans la répartition de la masse grasse. La présence d'une lipodystrophie clinique chez un PVVIH peut remplacer le critère tour de taille.

Tableau 7 : les critères diagnostiques du syndrome métabolique

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

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

3.1.4.2 Quelle prise en charge d'un « prédiabète » et du syndrome métabolique ?

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

Cette prise en charge comporte :

- Education hygiéno-diététique (cf paragraphe « Prise en charge initiale » du chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH ») ;
- Arrêt du tabac ;
- Traitement de l'hypertension artérielle si besoin ;
- Modification du traitement ARV en favorisant les molécules dont le profil métabolique est plus favorable, en s'assurant qu'il n'y a pas de risque d'échappement virologique (antériorités thérapeutiques et génotypes).

La surveillance cardiovasculaire, du bilan lipidique et de la pression artérielle est bien sûr essentielle dans ce contexte.

3.2. L'hypogonadisme

3.2.1. L'hypogonadisme chez l'homme

3.2.1.1. Epidémiologie et clinique

La prévalence de l'hypogonadisme (HM) biologique masculin chez les PVVIH augmente avec l'âge et est retrouvé à 16% dans une étude transversale de 2011, et à 9% dans une étude française réalisée en 2016 chez des patients de moins de 50 ans avec un traitement ARV efficace ^[95-97]. Il est principalement d'origine centrale par dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Le diagnostic clinique de l'hypogonadisme chez les hommes vivant avec le VIH (HVVIH) peut être difficile. Les patients présentent souvent des symptômes non spécifiques ou des symptômes qui se superposent à d'autres comorbidités telles que le diabète, des troubles de la fonction thyroïdienne, le VHC, l'augmentation du BMI ^[98,99].

Certains traitements antihypertenseurs et antidépresseurs peuvent également être incriminés. Le retentissement clinique est variable dans son intensité et la diversité des symptômes. Un déficit en testostérone peut affecter la qualité de vie globale et entraîner une ostéopénie/ostéoporose, un dysfonctionnement érectile/faible libido, un syndrome métabolique, une diminution de la masse maigre/force musculaire et un syndrome dépressif. En outre, les symptômes sexuels (troubles de l'érection et/ou baisse de libido, symptômes cardiaques en cas d'hypogonadisme) peuvent avoir des causes multiples autres que l'hypogonadisme ^[95].

Chez les HVVIH, le rôle des traitements ARV reste controversé mais une étude française sur 240 patients retrouvait une association de l'hypogonadisme avec la prise d'EFV, un âge supérieur à 43 ans et un taux de graisse corporelle totale supérieur à 19 % qui pourraient être utilisés comme critères d'identification des HVVIH à haut risque d'hypogonadisme ^[97].

En effet, l'augmentation de la graisse corporelle totale, et en particulier de la graisse viscérale, pourrait favoriser la diminution de la testostérone par un mécanisme d'hyperaromatisation de celle-ci en estrogènes, notamment entraînant un hypogonadisme vrai de façon similaire à ce qui se passe chez les hommes obèses hypogonadiques non infectés par le VIH ^[100,101]. En outre, plusieurs publications font désormais état du risque de prise de poids sous traitement ARV comprenant les INI et le TAF ^[102,103]. Compte tenu de la prescription actuelle très large de ces molécules, il semble nécessaire de rester vigilant sur la possible survenue d'un hypogonadisme secondaire à cette prise de poids chez les HVVIH traités par des INI et/ ou TAF ^[97].

3.2.1.2. Comment rechercher un hypogonadisme chez l'homme ?

Aussi, face à des signes cliniques évocateurs, la recherche d'un hypogonadisme biologique est indiquée mais présente des spécificités chez les HVVIH ^[104]. En effet, deux tiers de la testostérone circulante sont étroitement liés à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), un tiers est faiblement lié à l'albumine et 2 à 4 % circulent sous forme de testostérone libre. Seule la testostérone libre peut se lier au récepteur des androgènes et avoir une action biologique. Par conséquent, dans des conditions qui augmentent la SHBG, comme l'infection par le VIH, la concentration de testostérone totale peut être normale (masquant ainsi le diagnostic d'hypogonadisme vrai), mais la testostérone libre peut être faible. Par conséquent, la mesure de la testostérone libre est fondamentale chez les HVVIH, d'autant qu'un taux bas de testostérone libre est corrélé à un hypogonadisme clinique même quand la testostérone totale est normale.

Les méthodes qui mesurent directement la testostérone libre ne sont pas fiables et ne doivent pas être utilisées.

Une alternative valable et peu coûteuse consiste à calculer la testostérone libre avec l'équation de Vermeulen qui utilise les concentrations de testostérone totale, d'SHBG et d'albumine ^[95,105,106]. Les dosages doivent être pratiqués sur deux prélèvements à quelques jours d'intervalle le matin, moment où la sécrétion est maximale dans le cycle nycthéral, à jeun et au repos ^[106]. L'hypogonadisme biologique est défini par un taux de testostérone sérique libre calculée < 70 pg/mL.

Un avis spécialisé auprès d'un andrologue ou d'un endocrinologue est requis pour préciser le retentissement clinique, poser les indications de traitement hormonal substitutif et la surveillance spécialisée de ce traitement ^[106]. Un dosage de FSH et LH sera à effectuer secondairement pour déterminer l'origine primaire ou secondaire.

Il est recommandé d'effectuer un dosage de testostérone en cas de présence d'un ou plusieurs signes suivants et particulièrement chez un homme de plus de 40 ans :

- Troubles de la fonction sexuelle (dysfonction érectile / troubles de la libido) ;
- Syndrome métabolique ;
- Ostéoporose/ostéopénie ;
- Syndrome dépressif ;
- Asthénie persistante ;
- Amyotrophie ;

- BMI > 30 kg/m² et ≥ 27,5 kg/m² pour la population asiatique.

Le dosage est à demander le matin avant 9h, à renouveler après 7 jours : testostérone totale, albuminémie, SHBG

L'hypogonadisme biologique est défini par une testostérone libre calculée < 70 pg/mL, grâce au lien suivant : <https://www.issam.ch/freetesto.htm>

Un dosage de FSH et LH sera demandé s'il existe un diagnostic biologique d'hypogonadisme.

3.2.2. L'hypogonadisme chez la femme

Une femme est considérée comme ménopausée après au moins 12 mois d'arrêt des menstruations. Cette phase est précédée d'une période appelée périménopause qui débute en moyenne vers l'âge de 47,5 ans.

Une étude montre que les femmes vivant avec le VIH (FVVIH) sont trois fois plus susceptibles que les femmes séronégatives d'avoir une aménorrhée prolongée sans insuffisance ovarienne ^[107]. Une publication française de 2016 retrouve qu'il existe une réserve ovarienne significativement plus basse chez les FVVIH ^[108]. Une étude dans la cohorte suisse réalisée entre 2010 et 2018 chez des FVVIH présentant une infection virologiquement contrôlée, retrouve un âge de survenue de ménopause précoce avant 45 ans chez 10% des FVVIH, avant 40 ans pour 2%. L'âge médian des FVVIH à la ménopause était d'environ 2 ans de moins que celui rapporté pour les femmes séronégatives dans cette cohorte.

Dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, la survenue plus précoce de la ménopause (< 40 ans chez 12% des 404 patientes incluses) semble être associée à des facteurs déjà signalés chez les femmes séronégatives (UDI, origine ethnique) et liée à l'immunodéficience induite par le VIH ^[109]. C'est pourquoi, en cas d'aménorrhée ou de signes cliniques évocateurs, un dosage de la FSH (et de l'œstradiol) peut s'avérer utile pour confirmer ou non la ménopause. Cette situation peut avoir un impact psychique, sur les conseils de contraception, de prise en charge thérapeutique et pour dépister des comorbidités liées à la ménopause (risque CV, syndrome métabolique, ostéoporose et risque fracturaire).

Après avoir éliminé une grossesse, il est recommandé de réaliser un dosage de FSH et œstradiol chez une femme en âge de procréer présentant une aménorrhée ou des signes cliniques évocateurs de ménopause.

3.3. Les dysthyroïdies

Les pathologies thyroïdiennes symptomatiques restent rares chez les PVVIH avec une infection virologiquement contrôlée et ne sont pas plus fréquents que dans la population générale ^[110,111]. Néanmoins, cette comorbidité pourrait augmenter dans les prochaines années sachant qu'elle est plus prévalente après 40 ans, et que la population de PVVIH est vieillissante. Un dosage de la TSH pour cette population, d'autant plus après 40 ans, est recommandé devant la présence de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie, surtout d'hypothyroïdie plus prévalente chez les PVVIH, signes

communs pour certains avec l'hypogonadisme. En cas d'anomalie de la TSH sur deux prélèvements successifs, un dosage de T4L doit être réalisé. Pour la prise en charge thérapeutique et les explorations complémentaires, le patient sera adressé à un endocrinologue.

Hypogonadisme et dysthyroïdie ont des points d'appels cliniques communs. En l'absence de signe clinique spécifique, des dosages biologiques à la recherche d'anomalies hormonales sur ces deux axes sont justifiés.

Il est recommandé de réaliser un dosage de TSH* en première intention devant les principaux signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie ou dans les populations à risque** :

- Tachycardie ou bradycardie ;
- Hyper ou hypotension artérielle ;
- Hypercholestérolémie ;
- Hypothermie ou fébricule persistant ;
- Asthénie sévère ;
- Troubles de l'humeur ;
- Trouble de la fonction sexuelle, aménorrhée ;
- Prise de poids inexpliquée ;
- Troubles des phanères et cutanés ;
- Myxœdème.

*Si le taux de TSH est anormal, il doit être recontrôlé et le dosage de T4L doit être réalisé

**Antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, antécédent ou pathologie thyroïdienne : antécédent de thyroïdite subaiguë, de goitre, antécédent de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale, traitements à effet thyroïdien potentiel (amiodarone, lithium, agents de contraste radiographique iodés, interférons ou autres cytokines).

Adapté d'après les recommandations HAS 2020 ^[112] et du livre du collège des enseignants d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ^[113].

3.4. Le risque osseux et la vitamine D

3.4.1. Ostéonécrose

L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (ONA) a une incidence plus élevée que dans la population générale dans des études publiées ne prenant pas en compte les nouvelles stratégies ARV jusqu'en 2013. Jusqu'en 2007, on a estimé que les PVVIH présentent un risque d'ostéonécrose 100 fois supérieur à celui de la population générale ^[114].

Dans la base de données française FHDH comportant 56 393 sujets, le taux d'incidence de l'ONA était de 4,5/10 000 patients-années ^[115]. La prise de corticoïdes, l'alcoolisme et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants d'ONA. Trois facteurs liés au VIH étaient significativement associés à l'ONA : les antécédents de SIDA, le nadir bas de lymphocytes CD4 et la durée d'exposition aux ARV. Ces facteurs persistants chez les PVVIH pourraient toujours être associés à un surrisque d'ONA dans le contexte thérapeutique actuel mais cela nécessite d'être

vérifié. Dans la cohorte EuroSIDA en 2017, sur 11820 patients, des antécédents d'ostéonécrose, de fractures et d'infections opportunistes ou de cancer définissant le stade SIDA étaient indépendamment associés à un risque accru d'ONA ^[116]. Une vigilance doit être exercée chez les patients ayant une hypertriglycéridémie importante et/ou ayant reçu des corticoïdes.

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

3.4.2. Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse, ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue et pouvant conduire à des fractures. Il existe une relation entre la baisse de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture. La DMO est mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X, ou ostéodensitométrie. L'ostéopénie chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans se définit par un T score compris entre -1 et -2,5 déviation standard (DS) par rapport au pic de masse osseuse, et l'ostéoporose par un T score inférieur à -2,5 DS. Chez les personnes de moins de 50 ans, on considère plutôt le Z score avec les mêmes chiffres pour la définition de l'ostéoporose.

3.4.2.1. L'ostéoporose est-elle plus fréquente chez les PVVIH ?

La prévalence de l'ostéoporose chez les PVVIH varie de 3 à 22% ^[117,118] et se situe à un niveau plus élevé que dans la population générale, dans des études concernant majoritairement des hommes jeunes (âgés en moyenne de 40 ans). Chez les FVVIH ménopausées, la prévalence de l'ostéoporose paraît majorée, de l'ordre de 42% versus 23% chez les femmes non infectées ^[119]. Une étude française publiée en 2018, intégrant les traitements par INI (1/4 de la population), retrouve une prévalence élevée et inattendue de la réduction de la DMO chez 230 HVVIH, âgés de moins de 50 ans et ayant une charge virale indétectable sous traitement ARV. Parmi eux, 32,6% étaient considérés comme présentant une ostéopénie et 15,7% une ostéoporose ^[120].

Les données de l'étude START ont clairement démontré que la perte osseuse suite à l'initiation du traitement ARV est beaucoup plus importante que celle résultant de l'infection à VIH seule ^[121], associée à une perte de 2 % à 6 % de la DMO au niveau de la hanche et du rachis lors des deux premières années ^[122]. Cette perte osseuse semble se stabiliser 24 mois après le début du traitement ARV, avec un plateau subséquent ou même une augmentation après cette période. Les régimes comprenant un INTI (TDF) et des IP ont été décrits comme les plus délétères ^[123]. La baisse de la DMO est significativement plus importante tant au niveau du rachis lombaire qu'à la hanche quand le traitement comporte du TDF et au niveau du rachis lombaire quand le traitement comporte un IP ^[124,125]. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés chez les PVVIH a montré que la perte de DMO était significativement atténuée avec l'ABC ou le TAF par rapport au TDF ^[126,127]. Par contre, les nouveaux INI semblent avoir un meilleur profil osseux. La plupart des études décrivent un faible taux de perte osseuse, ou gain en cas de switch, avec le RAL, le DTG, le BIC, l'EVG, et le TAF ^[127-132].

Une augmentation de l'incidence des fractures chez les PVVIH a été initialement signalée à la fin de la dernière décennie. Selon des études basées sur la population ne prenant pas en compte les nouveaux ARV, les PVVIH avaient un risque de fractures tous sites confondus de 1,5 à 3,0 plus

élevé que celui de la population générale ^[133,134]. Une étude réalisée sur 14 917 patients de la cohorte EuroSIDA, publiée en 2017, a montré que l'exposition passée et actuelle au TDF, mais à aucun autre ARV, était indépendamment associée à une incidence plus élevée de fractures ^[116]. Cette étude ne prenait pas en compte les INI.

Les facteurs de risque d'ostéoporose sont renseignés dans la table suivante (tableau 8).

Tableau 8 : les facteurs de risque de l'ostéoporose (adapté d'après AFSSAPS 2005)

- Age
- BMI actuel ou passé ≤ 18
- Corticothérapie actuelle ou ancienne
- Tabagisme, alcoolisme
- Antécédents de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents du 1er degré
- Antécédents personnels de fracture
- Pathologie neuromusculaire
- Ménopause
- Hypogonadisme
- Hyperthyroïdie
- Hyperparathyroïdie primitive
- Faible activité physique (< 3 metabolic equivalent of task (MET) (questionnaire ONAPS 27*))
- Faible consommation alimentaire de calcium** (< 900 mg/jour)
- Carence en vitamine D
- Facteurs spécifiques chez les PVVIH :
 - Nadir CD4 < 200/ μ L ou stade SIDA
 - Co-infection par le VHC
 - Traitement par IP ou TDF

ONAPS : Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité

*Lien web : <https://onaps.fr/wp-content/uploads/2021/10/Grille-ONAPS-PAQ.pdf> ^[59]

**Lien web : <http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php> ^[60]

3.4.2.2. Faut-il proposer un dépistage de l'ostéoporose chez les PVVIH ?

Le niveau de prévalence de l'ostéoporose ne justifie pas un dépistage systématique généralisé chez les PVVIH. Cependant, le groupe d'experts recommande qu'un dépistage ciblé par ostéodensitométrie soit proposé aux patients selon les facteurs de risque classiques et dans les conditions de remboursement actuelles, après l'avis rendu par la HAS et qui sont précisées dans le tableau 9 .

Il n'y a pas d'examen biologique utile pour dépister une ostéopénie ou une ostéoporose chez les PVVIH.

Il est indispensable de mesurer la taille : une perte de taille de 4 cm ou plus peut traduire des tassements vertébraux asymptomatiques (dans 60% des cas).

Il est également utile de rechercher des signes cliniques et/ou biologiques d'hypogonadisme.

Tableau 9 : Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen (adapté de HAS 2006)

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

En cas de signes d'ostéoporose :

- Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
- Antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical).

En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :

- Corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone ;
- Antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose ;
- Hypogonadisme (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-Rh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite).

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

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

Dans la population VIH, outre les facteurs ci-dessus :

- Homme >60 ans ;
- Homme entre 50 et 60 ans et $\text{IMC} \leq 18$;
- Homme entre 50 et 60 ans, IMC entre 20 et 23, et nadir de $\text{CD4} < 200/\mu\text{L}$, ou traitement par TDF et/ou IP.

3.4.2.3. Quelle prise en charge de l'ostéoporose ?

Le groupe d'experts recommande :

Si le T-score est $< -2,5$ DS, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie.

En présence d'une ostéoporose, il convient de rechercher une étiologie qui nécessiterait un traitement spécifique (carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, autre endocrinopathie) et de réaliser :

- Hémogramme ;
- Electrophorèse des protides ;
- Calcémie, phosphorémie ;

- Phosphatases alcalines ;
- Créatininémie ;
- 25-OH vitamine D ;
- TSH, PTH, testostérone, FSH et LH selon le contexte ;
- La calciurie des 24 heures n'est réalisée qu'en présence d'un antécédent de lithiase urinaire ;
- Le dosage des marqueurs du remodelage osseux n'est pas recommandé dans le diagnostic ni le suivi de ces patients.

L'indication et le choix du traitement est à discuter avec le rhumatologue.

Une carence en vitamine D doit être compensée et des conseils alimentaires doivent être privilégiés en cas de carence d'apport calcique.

Le choix du traitement portera le plus souvent sur la classe des bisphosphonates. On utilisera l'alendronate ou le risédronate. Ces médicaments sont validés dans l'ostéoporose primitive de l'homme ou post-ménopausique de la femme, ainsi que chez les PVVIH ostéoporotiques [137]. L'utilisation du zolédronate en perfusion annuelle a également été évaluée dans une phase IIB chez des PVVIH naïves de traitement et sous ténofovir avec des résultats positifs [138,139]. La recherche et la correction d'un déficit en calcium et/ou en vitamine D est un préalable indispensable à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique.

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

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

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

La prévention de l'ostéoporose et de l'ostéopénie repose sur les mesures hygiéno-diététiques usuelles, la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, le maintien d'une activité physique en charge, et sur la supplémentation en vitamine D et l'ajustement des apports calciques alimentaires (1000 mg/j).

3.4.3. Faut-il doser et supplémenter en vitamine D ?

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

L'insuffisance en vitamine D est très fréquente dans la population générale et, au-delà de son rôle favorisant la déminéralisation osseuse et la survenue d'ostéomalacie, certaines études épidémiologiques ont montré une association avec la morbidité cardiovasculaire, l'insulinorésistance, la survenue de certains cancers et de certaines infections (en particulier la tuberculose), l'inflammation et le phénotype de vulnérabilité (« frailty »). Toutefois, si la vitamine D intervient dans la régulation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire (notamment l'activation lymphocytaire), on ne peut affirmer qu'il existe un lien causal. Par ailleurs, on dispose de peu d'études d'intervention (du type vitamine D contre placebo) dans la population des PVVIH, avec

des résultats discordants sur l'intérêt d'une telle supplémentation sur les dosages de vitamine D, l'amélioration du statut osseux ou des autres comorbidités ^[140].

Les PVVIH présentent elles aussi très fréquemment des taux de 25-OH inférieurs à 30 ng/mL ^[142,143] : en Amérique du Nord et en Europe, 70 à 86% des personnes étaient concernées. Les facteurs associés à l'insuffisance en vitamine D étaient la peau noire, le manque d'exposition solaire, la saison, l'obésité, l'insuffisance rénale, les syndromes de malabsorption, les carences d'apport, l'exposition à l'EFV ou au ritonavir.

Le dépistage d'un déficit en vitamine D n'est recommandé que chez les sujets ayant des facteurs de risque d'ostéoporose et pour lesquels une supplémentation a démontré son efficacité dans la diminution du risque fracturaire.

Parmi les autres situations pouvant justifier un dosage de vitamine D pour la HAS, se trouvent les suspicions de rachitisme ou d'ostéomalacie (fatigue musculaire, douleurs osseuses), les situations de malabsorption, les personnes âgées avec chutes répétées, les hospitalisations pour exacerbation de BPCO, et le bilan initial d'insuffisance rénale chronique.

Bien que les objectifs thérapeutiques assignés à une supplémentation soient mal connus, il nous paraît licite de suivre la recommandation du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) en envisageant une approche préventive de supplémentation systématique sans dosage chez les PVVIH de 65 ans et plus, dont la probabilité d'un déficit en vitamine D est extrêmement élevée (>85%), alors que le risque de surdosage est quasi nul ^[141].

Supplémentation en vitamine D

Les modalités d'administration de la vitamine D sont discutées. Si une administration quotidienne de 400-800 UI/j semble préférable, pour des raisons de commodité et d'observance, le GRIO recommande d'utiliser des posologies unitaires fortement dosées en vitamine D3 de 50 000 UI en administration mensuelle ^[141]. Des conseils alimentaires doivent s'assurer d'un apport quotidien en calcium suffisant.

Si un dosage de vitamine D est disponible, cette administration peut être hebdomadaire pendant 8 semaines chez les patients avec une 25 OH-D < 20 ng/mL, pendant 4 semaines pour les patients avec une 25 OH-D entre 20 et 30 ng/mL puis mensuelle pendant 6 mois puis prolongée ou non en fonction des taux de 25 OH-D obtenus à 6 mois de traitement.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES MALADIES ENDOCRINIENNES ET METABOLIQUES AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH

- 29.** Selon la HAS, les sujets symptomatiques ou asymptomatiques pour lesquels un dépistage du diabète doit être fait répondent aux critères suivants : (Grade A)

Population générale :

- Age > 45 ans ;

Et un ou plusieurs des marqueurs et/ou facteurs de risque de diabète suivants :

- surpoids, défini par un IMC ≥ 28 kg/m² ;
- sédentarité, définie par l'absence d'activité physique régulière (30 minutes, 3 fois par semaine) ;
- origine géographique non caucasienne et/ou migrante ;
- antécédent personnel de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un ou plusieurs enfants de poids de naissance > 4 kg ;
- antécédent familial de diabète chez un apparenté du 1er degré (père, mère, fratrie) ;
- traitement en cours ou antécédent de diabète induit (antipsychotiques atypiques, corticoïdes, etc.) ;
- anomalie de la glycorégulation ou prédiabète (glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,26 g/l (7,0 mmol/l)).

Population à haut risque cardiovasculaire :

Le diabète de type 2 doit également être recherché chez les sujets ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, répondant au critère suivant :

- âge > 45 ans ;

Et un ou plusieurs des marqueurs de risque de diabète suivants :

- hypertension artérielle traitée ou non traitée, définie par une pression artérielle systolique > 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg et/ou une hypertension artérielle connue traitée ;
- dyslipidémie traitée ou non traitée, définie par une HDL-cholestérolémie $0,35$ g/L ($0,9$ mmol/l) ou une triglycéridémie > 2 g/L ($2,3$ mmol/l).

Population en situation de précarité :

Le diabète de type 2 doit être recherché chez les sujets répondant au critère suivant :

- Age > 45 ans et score EPICES > 30 .

30. Pour repérer les sujets à risque de diabète, la HAS propose d'utiliser un questionnaire validé tel que le FINDRISK2 (FINnish Diabetes Risk Score). (AE)

31. Comme en population générale, chez les PVVIH à risque de diabète, un dépistage doit être proposé tous les 1 à 3 ans. En cas de « pré-diabète » le dosage de la glycémie sera répété tous les ans.

Chez les PVVIH sans risque de diabète, le dépistage peut être étendu à 5 ans. (AE)

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

33. En dehors de quelques particularités évoquées ci-dessous, le traitement et le suivi sont identiques à ce qui est recommandé en population générale (cf. recommandations de la HAS 2019).

- Le traitement devra toujours comporter une prise en charge hygiéno-diététique. (Grade A)

- En cas de survenue d'un diabète, l'utilisation d'ARV plus favorables sur le plan métabolique peut être privilégiée (RPV, DOR) mais l'efficacité de cette stratégie n'a pas été évaluée. (AE)
- La prise de poids sous INI ou IP doit également faire discuter une modification thérapeutique. (AE) Avant d'envisager une modification thérapeutique pour limiter le risque métabolique, il convient de récupérer les antécédents des tests de résistance, ou à défaut les antécédents thérapeutiques, pour ne pas prendre le risque d'un échec virologique (cf chapitre « Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte vivant avec le VIH »).

34. Concernant le choix du traitement médicamenteux du diabète, la metformine doit être utilisée en première intention, en débutant à dose faible (500 mg deux fois par jour) et en évaluant la tolérance digestive. (Grade A)

35. Dans des études pharmacocinétiques, le DTG augmente significativement l'exposition de la metformine de 79% à 145% selon la dose de DTG pouvant justifier une surveillance accrue des glycémies en cas d'introduction ou d'interruption d'un traitement comprenant du DTG chez un patient sous metformine. (Grade B)

36. En l'absence de complication cardiovasculaire évoluée, d'insuffisance rénale sévère, ou de pronostic défavorable de la maladie VIH, l'objectif d'HbA1c doit être, dans la majorité des cas, inférieur à 7%. (Grade A)

37. En plus des recommandations de prévention et de dépistage cardiovasculaire, du contrôle de la pression artérielle (objectif < 130/80 mmHg), du bilan lipidique (cf. chapitres correspondants), les patients diabétiques devront bénéficier régulièrement des examens de dépistage des complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), avec examen clinique, recherche de microalbuminurie, et fond d'œil. (Grade A)

38. La présence d'un « prédiabète » ou d'un syndrome métabolique (tableau 7) impose une prise en charge globale visant à prévenir l'apparition d'un diabète ou d'atteintes cardiovasculaires.

Cette prise en charge comporte :

- Education hygiéno-diététique (cf paragraphe « Prise en charge initiale » du chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH ») (Grade A) ;
- Arrêt du tabac (Grade A) ;
- Traitement de l'hypertension artérielle si besoin (Grade A) ;
- Modification du traitement ARV en favorisant les molécules dont le profil métabolique est plus favorable, en s'assurant qu'il n'y a pas de risque d'échappement virologique (antécédents thérapeutiques et génotypes). (AE)

39. Les méthodes qui mesurent directement la testostérone libre ne sont pas fiables et ne doivent pas être utilisées.

Une alternative valable et peu coûteuse consiste à calculer la testostérone libre avec l'équation de Vermeulen qui utilise les concentrations de testostérone totale, d'SHBG et d'albumine. Les dosages doivent être pratiqués sur deux prélèvements à quelques jours d'intervalle le matin, moment où la sécrétion est maximale dans le cycle nycthéral, à jeun et au repos. L'hypogonadisme biologique est défini par un taux de testostérone sérique libre calculée < 70 pg/mL. (AE)

40. Il est recommandé d'effectuer un dosage de testostérone en cas de présence d'un ou plusieurs signes suivants et particulièrement chez un homme de plus de 40 ans : (Grade B)

- Troubles de la fonction sexuelle (dysfonction érectile / troubles de la libido) ;
- Syndrome métabolique ;
- Ostéoporose/ostéopénie ;
- Syndrome dépressif ;
- Asthénie persistante ;
- Amyotrophie ;
- BMI > 30 kg/m² et $\geq 27,5$ kg/m² pour la population asiatique.

Le dosage est à demander le matin avant 9h, à renouveler après 7 jours : testostérone totale, albuminémie, SHBG

L'hypogonadisme biologique est défini par une testostérone libre calculée < 70 pg/mL, grâce au lien suivant : <https://www.issam.ch/freetesto.htm>

Un dosage de FSH et LH sera demandé s'il existe un diagnostic biologique d'hypogonadisme.

41. Après avoir éliminé une grossesse, il est recommandé de réaliser un dosage de FSH et œstradiol chez une femme en âge de procréer présentant une aménorrhée ou des signes cliniques évocateurs de ménopause. (Grade B)

42. Il est recommandé de réaliser un dosage de TSH* en première intention devant les principaux signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie ou dans les populations à risque** (Grade B)

- Tachycardie ou bradycardie ;
- Hyper ou hypotension artérielle ;
- Hypercholestérolémie ;
- Hypothermie ou fébricule persistant ;
- Asthénie sévère ;
- Troubles de l'humeur ;
- Trouble de la fonction sexuelle, aménorrhée ;
- Prise de poids inexpliquée ;
- Troubles des phanères et cutanés ;
- Myxœdème.

*Si le taux de TSH est anormal, il doit être recontrôlé et le dosage de T4L doit être réalisé

****Antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, antécédent ou pathologie thyroïdienne : antécédent de thyroïdite subaiguë, de goitre, antécédent de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale, traitements à effet thyroïdien potentiel (amiodarone, lithium, agents de contraste radiographique iodés, interférons ou autres cytokines).**

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

44. Le niveau de prévalence de l'ostéoporose ne justifie pas un dépistage systématique généralisé chez les PVVIH. Cependant, le groupe d'experts recommande qu'un dépistage ciblé par ostéodensitométrie soit proposé aux patients selon les facteurs de risque classiques (tableau 8) et dans les conditions de remboursement actuelles, après l'avis rendu par la HAS et qui sont précisées dans le tableau 9. (AE)

45. Pour la prise en charge de l'ostéoporose, le groupe d'experts recommande : (Grade B)

Si le T-score est $< -2,5$ DS, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie.

En présence d'une ostéoporose, il convient de rechercher une étiologie qui nécessiterait un traitement spécifique (carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, autre endocrinopathie) et de réaliser :

- Hémogramme ;
- Electrophorèse des protides ;
- Calcémie, phosphorémie ;
- Phosphatases alcalines ;
- Créatininémie ;
- 25-OH vitamine D ;
- TSH, PTH ; testostérone, FSH et LH selon le contexte ;
- La calciurie des 24 heures n'est réalisée qu'en présence d'un antécédent de lithiase urinaire.

Le dosage des marqueurs du remodelage osseux n'est pas recommandé, ni pour le diagnostic ni pour le suivi de ces patients.

46. L'indication et le choix du traitement est à discuter avec le rhumatologue. (AE)

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

48. La prévention de l'ostéoporose et de l'ostéopénie repose sur les mesures hygiéno-diététiques usuelles, la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, le maintien d'une activité physique en charge, et sur la supplémentation en vitamine D et l'ajustement des apports calciques alimentaires (1000 mg/j). (Grade B)

- 49.** Le dépistage d'un déficit en vitamine D n'est recommandé que chez les sujets ayant des facteurs de risque d'ostéoporose et pour lesquels une supplémentation a démontré son efficacité dans la diminution du risque fracturaire. (Grade B)

Parmi les autres situations pouvant justifier un dosage de vitamine D pour la HAS, se trouvent les suspicions de rachitisme ou d'ostéomalacie (fatigue musculaire, douleurs osseuses), les situations de malabsorption, les personnes âgées avec chutes répétées, les hospitalisations pour exacerbation de BPCO, le bilan initial d'insuffisance rénale chronique.

- 50.** Les modalités d'administration de la vitamine D sont discutées. Si une administration quotidienne de 400-800 UI/j semble préférable, pour des raisons de commodité et d'observance, le groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO) recommande d'utiliser des posologies unitaires fortement dosées en vitamine D3 de 50 000 UI en administration mensuelles. Des conseils alimentaires doivent s'assurer d'un apport quotidien en calcium suffisant. (Grade B)

4. Poids et infection par le VIH

4.1. Introduction

La problématique de la prise de poids a pris un essor très important au cours dernières années, notamment suite à la publication des résultats de l'essai ADVANCE ^[144] qui a montré un impact du choix du traitement ARV de première ligne sur la prise de poids à un an dans une population sud-africaine, avec un fort effet du sexe. Dans cette étude, les femmes sous TAF/FTC + DTG avaient une prise de poids moyenne à un an de 6,4 kg, contre 3,3 kg pour celles sous TDF/FTC + DTG et 1,7 kg pour celles sous TDF/FTC/EFV. Chez les hommes, ces prises de poids étaient respectivement de 4,7, 3,0 et 0,5 kg. Ces prises de poids se sont poursuivies au cours du suivi ultérieur dans cet essai ^[145] et ont été retrouvées dans d'autres essais, ce qui a mené à largement ré-explore les déterminants et impacts du surpoids/de l'obésité, justifiant l'apparition de ce nouveau chapitre dans les recommandations.

4.2. Définition, épidémiologie, facteurs associés à la prise de poids et son impact.

Surpoids et obésité sont définis par les valeurs suivantes ^[146] :

- Le surpoids est défini par un indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et < 30 kg/m² ;
- L'obésité de classe I est définie par un IMC entre 30 et < 35 kg/m² ;
- L'obésité de classe II est définie par un IMC entre 35 et < 40 kg/m² ;
- L'obésité de classe III est définie par un IMC ≥ 40 kg/m².

Les personnes asiatiques devraient être classées en surpoids sur la base d'un IMC compris entre 23 et 27 kg/m² et en obésité à partir d'un IMC à 28 kg/m².

Selon l'OMS, en 2016 plus de 1,9 milliard d'adultes étaient au moins en surpoids, dont 650 millions en situation d'obésité. En France en 2020, 30% étaient en situation de surpoids et 17% en situation d'obésité ^[147], avec une prévalence plus importante dans le nord et l'est de la France et une augmentation temporelle de la prévalence de l'obésité, plus importante dans les populations les plus jeunes.

Néanmoins, bien que le poids à la mise sous traitement des PVVIH soit plus faible que celui de la population générale, les PVVIH traitées sont plus à risque de surpoids et d'obésité dans des cohortes américaines ^[148,149]. A 36 mois après début du traitement ARV dans la cohorte française COPANA, 20% des PVVIH de poids normal à la mise sous traitement ont évolué vers un surpoids ou une obésité ^[150].

Au sein de la cohorte ANRS-CO3 Aquivih, en 2022, la prévalence du surpoids et de l'obésité était de 46% incluant 32% des sujets en surpoids, 10% en obésité de classe I, 3% en obésité de classe II et 1% d'obésité de classe III (données non publiées). Ces prévalences étaient globalement équivalentes chez les hommes et les femmes, mais on note une prévalence d'obésité de classe III de 0,5% chez les hommes contre 2,4% chez les femmes.

Plusieurs facteurs intriqués sont à considérer pour appréhender les modifications de poids chez les PVVIH ^[150-153] :

- **L'augmentation physiologique du poids avec l'âge** (qui peut aller en moyenne en population générale de 0,2-0,3 kg/an (Allemagne) à 0,5-1,0 kg/an (U.S.A.) ^[154]).
- **Le retour à l'état de « bonne santé »** avec la réversion de l'état hypercatabolique lié à la réplication virale lors de l'introduction/la reprise du traitement ARV.
- Ce retour à l'état de bonne santé sera d'autant plus marqué que les patients sont à un stade avancé/que les CD4 sont bas, que la charge virale VIH est élevée (hors situation de primo-infection ^[155]), et sont symptomatiques ou présentent des pathologies opportunistes ^[156]. Plus les marqueurs d'inflammation sont élevés avant la mise sous traitement, plus la prise de poids après la mise sous traitement est importante ^[150,157]. Ceci implique une prise de poids plus importante dans les premiers mois/premières années du traitement ARV ^[158] et une cinétique globale de reprise de poids plus rapide qu'en population générale pour rattraper le poids de la population générale.
- **L'impact de certains ARV sur la prise de poids**, en particulier actuellement le TAF et les INI, que ce soit par un effet propre ou par un possible effet de retour plus rapide à la bonne santé.
- **L'impact de certains ARV sur la perte de poids** tels que le TDF et l'EFV, ce qui peut avoir un effet visible en cas de switch d'une molécule associée plutôt à une perte de poids comme le TDF ou l'EFV ^[159] vers une molécule sans effet ou ayant un effet en faveur d'une prise de poids comme le TAF ou les INI.
- **Des phénomènes démographiques, génétiques, environnementaux ou liés au mode de vie**, lesquels peuvent être intriqués ^[149-152, 160-162].
 - **En faveur d'une prise de poids :**
 - Le sexe féminin ;
 - L'âge ;
 - L'origine ethnique (Afrique subsaharienne ou afro-américaine) ;
 - Certaines caractéristiques génétiques ;
 - Un régime alimentaire déséquilibré ;
 - Un BMI préalablement élevé dans les situations de switch, alors qu'à l'initiation un BMI bas est généralement associé à une prise de poids plus importante initialement ;
 - La sédentarité ;
 - Le statut socio-économique ;
 - D'autres traitements que les traitements ARV (psychotropes, corticoïdes, certains antidiabétiques...) ;
 - Les endocrinopathies ;
 - D'autres facteurs (arrêt du tabac, autres traitements...).
 - **En faveur d'une perte de poids**
 - L'exercice physique ;
 - Certaines caractéristiques génétiques ;
 - Un régime alimentaire équilibré ;
 - Certains médicaments (analogues du GLP-1...).

Il n'y a pas de définition consensuelle d'une prise de poids significative chez les PVVIH.

Une augmentation du poids de 5% pourrait être pertinente car associée au risque d'insulinorésistance, mais elle ne prend pas en compte d'autres paramètres de la prise de poids (masse maigre/masse grasse, répartition de la prise de poids, qualité du tissu adipeux...) [157, 163].

Les prises de poids sous traitement ARV peuvent parfois être sévères [164]. Plusieurs études retrouvent que cette prise de poids peut induire un surrisque de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale chronique, de stéatose hépatique/stéatohépatite non alcoolique et/ou un risque cardiovasculaire plus important à long-terme [157, 163, 164-168] mais ces impacts [153, 169, 170], leur importance et leurs déterminants restent discutés [71]. Les spécificités de ces variations de poids et les différences physiopathologiques observées par rapport à la population générale rendent encore hypothétiques leur impact réel à long terme qui ne pourra être confirmé qu'après une durée de suivi suffisante.

4.3. Traitement antirétroviral et prise de poids

4.3.1. Anti-intégrases et prise de poids

Les INI de 2^e génération que sont le DTG et le BIC ont été associés à une prise de poids, laquelle serait plus importante qu'avec les INI de 1^{re} génération [149, 152, 153, 155, 172, 173], que ce soit en initiation ou en switch, en particulier dans les 6 mois à deux premières années suivant l'introduction ou le switch. Cette prise de poids semble plus importante dans les populations d'Afrique subsaharienne et dans les populations Nord-Américaines que dans les populations européennes [157].

En initiation, dans la cohorte NA-ACCORD [172], la prise de poids à 2 ans était de l'ordre de 4,9 kg en utilisant un schéma à base d'INI contre 4,9 kg et 3,1 kg en utilisant des schémas à base d'IP ou d'INNTI, respectivement. Cet effet était d'autant plus marqué que les patients sous INI recevaient du DTG (+7,2 kg) comparativement au RAL (+5,8 kg) ou de l'EVG (+4,1 kg). A cinq ans, les prises de poids estimées étaient de l'ordre de 5,9 kg sous INI, 5,5 kg sous IP et 3,7 kg sous INNTI. Il ne semble pas y avoir aujourd'hui de différence de prise de poids entre les traitements par BIC et DTG [152, 157].

En switch, les INI ont aussi été associés à une prise de poids globale bien que moindre par rapport aux situations d'initiation de traitement [157, 163, 174-176]. L'augmentation de poids liée aux INI se retrouve principalement dans les mois qui suivent le switch.

Enfin concernant les thérapeutiques long-acting, à ce jour, il n'est pas rapporté de changement significatif de l'évolution du poids suite à l'introduction de CAB-LP en association avec la RPV-LP chez les PVVIH [177]. En PrEP, des essais ont montré soit une association, soit l'absence d'association entre le CAB-LP et la prise de poids [178-180].

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer ces prises de poids sous INI [181-183]: dysfonction adipocytaire, adipogénèse, lipogénèse, stress oxydatif, fibrose du tissu adipocytaire, interaction avec réduction de la thermogénèse et insulinorésistance. Néanmoins de nombreuses inconnues persistent dans ce domaine, telles que l'impact de ces molécules sur l'appétit ou la dépense énergétique par exemple.

4.3.2. TAF, TDF et prise de poids

Plusieurs études sont en faveur d'une prise de poids après prise de TAF [144, 152, 153, 171, 175, 184, 185] que ce soit en première ligne ou dans une situation de switch.

Tout d'abord chez les PVVIH en traitement de première ligne, l'essai ADVANCE [144] retrouvait une prise de poids plus importante dans une population d'Afrique subsaharienne en initiation dans le bras TAF/FTC + DTG comparativement au bras TDF/FTC + DTG. Une analyse poolée de plusieurs essais thérapeutiques de première ligne entre 2003 et 2015 incluant 5 680 patients retrouvait également une prise de poids plus importante lorsque le traitement était à base de TAF, comparativement à l'ABC, au TDF et à la ZDV.

En switch, le TAF a été retrouvé comme un facteur indépendant de prise de poids dès le switch dans de nombreuses études y compris françaises [174, 175, 184, 186-188]. Même si elle est plus marquée initialement, cette augmentation de prise de poids liée au switch vers le TAF pourrait être prolongée dans le temps [145, 203]. Néanmoins, lorsque le switch est fait à partir du TDF, la part de l'effet propre du TAF reste inconnue puisque le TDF a été associé à une perte de poids dans des études antérieures, et c'était aussi le cas contre placebo dans les situations de prophylaxie pré-exposition, où les facteurs confondants sont moindres [189]. Cette augmentation de poids est aussi observée lors d'un switch depuis un traitement à base d'ABC [176, 184]. Dans les études comparatives de prophylaxie pré-exposition, le TAF a là aussi été associé à une prise de poids, mais là aussi comparativement au TDF [190].

4.3.3. Autres ARV et prise de poids

Les anciens ARV ont en général été associés à une prise de poids moindre que les nouveaux ARV, que ce soit du fait de leur toxicité, d'un moindre retour à un état de bonne santé, ou à un potentiel effet propre des molécules en elles-mêmes [157].

De manière générale, les IP ont été associés à des prises de poids supérieures à celle observées sous INNTI [157, 172, 190, 191].

L'EFV a été plutôt associé à un effet neutre vis-à-vis de la prise de poids [161, 192] même si une lipohypertrophie avec prise de poids a pu être décrite chez des patients sous ce traitement, en combinaison avec les INTI.

Concernant la DOR, il n'a pas été noté de prise de poids significative comparativement au DRV ou à l'EFV [193, 194].

4.4. Surveillance du poids et des autres paramètres liés

Pragmatiquement, la mesure du poids est un paramètre de mesure simple qui doit être relevé à chaque consultation. Il est à noter que les mesures déclaratives sous-estiment généralement le poids réel [195].

Surveillance du poids

Le poids doit être surveillé au moins annuellement chez les PVVIH, ce qui est également proposé en population générale dans le guide du parcours de soins « surpoids et obésité de l'adulte » publié par la HAS en 2023 [195].

Il doit être également mesuré à chaque changement de traitement et 6 mois après. Il est important à cette occasion d'évaluer la dynamique de la courbe de poids pour identifier tout signe d'alerte.

Il doit s'accompagner de la mesure du tour de taille (à mi-distance entre le bord inférieur de la dernière côte palpable et le sommet de la crête iliaque, avec un mètre ruban placé à l'horizontale, à la fin d'une expiration normale, bras le long du corps, en position debout) et du calcul de l'IMC.

4.5. Spécificités de la prise en charge d'une surcharge pondérale

4.5.1. Organisation générale de la prise en charge du surpoids et de l'obésité [195, 196]

Seule une évaluation multidimensionnelle et souvent pluriprofessionnelle permet de comprendre la situation et de personnaliser les soins et l'accompagnement, d'améliorer la qualité de vie. Le traitement du surpoids et de l'obésité ne se résume pas à l'atteinte d'un objectif pondéral. Il vise à promouvoir la santé grâce à des modifications des habitudes de vie, le traitement du retentissement sur la santé, l'amélioration de la qualité de vie, l'accompagnement de la souffrance des personnes.

Tout motif de consultation médicale peut être une occasion de dépister un surpoids ou une obésité, et d'aborder une préoccupation pour le poids, si la personne est d'accord.

Enfin, il est important de rappeler que les personnes en surpoids ou en obésité sont confrontées à différentes formes de stigmatisation auxquelles tout professionnel de santé doit être attentif.

L'évaluation d'une personne en surpoids ou obésité repose sur les étapes suivantes ^[195] :

- Evaluer l'état de santé globale, rechercher le retentissement et les complications ;
- Evaluer les habitudes et le contexte de vie ;
- Repérer précocement des signes de perturbations de l'alimentation et de troubles des conduites alimentaires et orienter vers une prise en charge spécialisée ;
- Dépister systématiquement, évaluer et accompagner précocement les difficultés psychologiques, les troubles psychiatriques, les situations à risque ;
- Dépister systématiquement, évaluer et accompagner précocement toute forme de vulnérabilité sociale, familiale, professionnelle ;
- Savoir rechercher une dénutrition, particulièrement chez une personne âgée ;
- Recourir à un avis spécialisé si une obésité de cause rare est suspectée.

Au terme de l'évaluation, la complexité de la situation est définie pour co-construire un projet personnalisé de soins et d'accompagnement.

- Une situation de surpoids (IMC entre seuils 25 kg/m² et 29,9 kg/m²) ou d'obésité (IMC < seuil 35 kg/m², classe I) est dite non complexe en l'absence de complications somatiques et/ou psychopathologiques associées.
- Une situation d'obésité est dite complexe du fait de la sévérité de l'obésité (IMC ≥ seuil 35 kg/m², classe II) OU du cumul de facteurs associés : complications ou comorbidités somatiques ou

psychiatriques, retentissement fonctionnel, retentissement important sur la vie quotidienne et la qualité de vie, troubles du comportement alimentaire associés à des troubles psychopathologiques, problématique sociale, antécédents d'échecs du traitement de l'obésité.

- Une situation d'obésité est dite très complexe en cas d'aggravation par l'obésité d'une maladie chronique somatique et/ou psychique exposant à un risque majeur pour la santé ; OU en cas d'obésité de classe III (IMC $\geq$ seuil 40 kg/m²) et du cumul de facteurs associés : situation de handicap fonctionnel ou périmètre de marche limité, retentissement professionnel, social, familial, non-atteinte des objectifs de perte de poids et de modifications des habitudes de vie ; OU de contre-indication de la chirurgie bariatrique ; OU d'échec de la chirurgie bariatrique.

Le plan de soins sera différent selon la complexité de la situation. Si la situation est complexe ou très complexe, une réunion d'analyse ou de concertation pluriprofessionnelle (RCP) et un outil de coordination commun à l'ensemble des professionnels (sanitaire, social et médico-social), par exemple le plan personnalisé de coordination en santé (PPCS), sont souhaitables (obésité complexe) ou nécessaires (obésité très complexe).

Les soins et l'accompagnement seront ensuite modulés en fonction de l'évolution de la situation individuelle et de l'atteinte des objectifs.

Ces soins et accompagnements sont organisés en trois niveaux de recours. Ils pourront s'appuyer tout d'abord sur le médecin généraliste et sur des professionnels de proximité (un diététicien, un enseignant en activité physique adaptée, un kinésithérapeute, un psychomotricien, un psychologue, un infirmier ou un ergothérapeute - niveau 1 de recours), puis si nécessaire sur un médecin spécialiste de l'obésité (niveau 2 de recours) ou à une structure spécialisée dans l'obésité (niveau 3 de recours). Selon la situation initiale, certains patients pourront être adressés d'emblée aux niveaux 2 et 3 de recours.

4.6. Qui adresser au spécialiste ?

Les patients présentant les situations suivantes devront être orientés vers un médecin spécialiste de l'obésité (niveau 2 de recours) ^[196] :

- IMC $\geq$ 35 kg/m² ;
- Altérations cardiométaboliques difficiles à contrôler ;
- Infertilité, présence d'un syndrome des ovaires polykystiques ;
- Aggravation par l'obésité d'une maladie chronique ;
- Impact marqué sur la qualité de vie et sur l'état de santé ;
- Pathologie psychiatrique et psychopathologique sous-jacente ; présence d'un facteur aggravant à type de traumatisme psychique, présence de médicaments obésogènes, accès de boulimie épisodiques ;
- Obésité apparue dans l'enfance persistante à l'âge adulte ;
- Antécédent d'au moins 2 épisodes de rebond pondéral ;
- Echec de prise en charge de niveau 1 ;
- Grossesse après chirurgie bariatrique.

En cas d'échec de la prise en charge médicale bien conduite au bout de 6-12 mois, le patient doit être adressé vers le niveau supérieur de prise en charge jusqu'au niveau 3. L'échec est défini par la Haute Autorité de Santé par : perte à un an de moins de 5% de poids ou absence de son maintien, poursuite

de la prise de poids, incapacité à modifier durablement ses comportements, absence de maintien du poids perdu ou aggravation des complications associées à l'obésité ^[196].

4.7. Prise en charge de l'obésité

Les moyens à disposition pour la prise en charge de l'obésité, appuyée par les professionnels des différents niveaux de recours relèvent d'objectifs personnalisés au patient ^[196] :

- Ils ne se résument pas à un objectif pondéral, mais concernent aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque, de la qualité de vie et de la mobilité ;
- L'indication de perte de poids doit être posée au cas par cas et adaptée au patient (âge, comorbidités associées, investissement possible du patient, objectifs du patient, etc.). Chez les personnes âgées de 70 ans et plus, il conviendra de porter une vigilance particulière sur le risque de sarcopénie, de fragilité et de dénutrition que peut entraîner ou aggraver une perte de poids ;
- Le degré de perte de poids souhaitable est posé à l'issue de l'évaluation globale du patient en situation d'obésité et en accord avec ce dernier dans le cadre d'un projet personnalisé de soins. Dans la perspective d'une perte de poids durable, la réduction des apports énergétiques doit être modérée et personnalisée ;
- Les objectifs sont : (i) l'obtention d'un changement du comportement alimentaire, régulé par les signaux de faim, de rassasiement et de satiété (signaux dits « internes »), (ii) la prise en charge de la composante émotionnelle de l'alimentation et (iii) l'instauration de modifications alimentaires en phase avec le PNNS ;
- La lutte contre la sédentarité et l'inactivité physique doit être privilégiée. Les objectifs d'activité physique doivent être atteints progressivement et adaptés aux capacités de la personne en situation d'obésité, avec rupture régulière des périodes de sédentarité par du temps d'activité physique de faible intensité et diminution des périodes de sédentarité ;
- L'éducation thérapeutique ;
- La prise en charge des problématiques psychiques et comportementales liées à l'obésité ;
- L'hospitalisation en SSR spécialisé dans certaines situations ;
- La prise en charge médicamenteuse ne concerne que les niveaux 2 et 3 de recours. En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite, notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, on pourra débiter un traitement par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3. Plusieurs molécules sont actuellement envisageables en France pour le traitement de l'obésité : le liraglutide, le sémaglutide ou le setmélanotide (agoniste sélectif du récepteur de MC4). Le sémaglutide a montré son efficacité sur la perte de poids même chez les PVVIH ayant gardé leur traitement INTI/TAF (Ross Eckard A et al. CROI2024, abst. 798) ;
- La chirurgie bariatrique : la chirurgie est un traitement de seconde intention de l'obésité – c'est-à-dire après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois – et concerne les patients dont l'IMC est supérieur ou égal à 40 kg/m², ou dont l'IMC est supérieur ou égal à 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie. Cet acte lourd ne doit être réalisé qu'à l'issue d'une décision médicale partagée, avec une information claire sur les techniques existantes, leurs avantages et inconvénients, leurs conséquences, les complications et sur la nécessité d'un suivi médical tout au long de la vie.

4.8. Spécificité de la prise en charge de la surcharge pondérale chez les PVVIH

Les PVVIH doivent pouvoir bénéficier de la même prise en charge de l'obésité que la population générale. Le médecin en charge du patient doit, le cas échéant, adresser la PVVIH à un niveau de recours adapté.

Le médecin en charge du patient doit également évaluer la possibilité d'optimiser le traitement ARV chez un patient en situation d'obésité :

- Pour adapter les posologies d'ARV suites à des dosages médicamenteux réalisés dans les situations les plus extrêmes, en particulier en cas d'échec virologique. Néanmoins, à ce jour, aucune recommandation d'adaptation de posologie au poids des patients n'est disponible.
- Pour évaluer la balance bénéfice-risque d'un changement du traitement ARV vers des molécules non/moins associées à une prise de poids, en particulier chez les PVVIH chez lesquelles une prise de poids significative a été observée sous traitements ARV.
- La surcharge pondérale n'est pas un critère suffisant à lui seul pour contre-indiquer un traitement par médicaments injectables ^[197]. Néanmoins des aiguilles adaptées à la morphologie du patient sont nécessaires si BMI > 30kg/m². Il est recommandé de vérifier que les concentrations résiduelles des molécules restent dans les cibles thérapeutiques car l'échec virologique lié à des concentrations sous-optimales est plus fréquent chez les personnes en surpoids ^[198].

4.8.1. Réversibilité de la prise de poids sous antirétroviraux

Etant donné son incidence et l'impact potentiel de la prise de poids sur les comorbidités, la recherche s'attache actuellement à évaluer la réversibilité de la prise de poids observée sous ARV ^[157]. Certaines études suggèrent une réversibilité partielle de cette prise de poids ^[199,200] à l'arrêt du TAF ou des INI, là où d'autres n'ont pas vu de réversibilité sur la prise de poids, tout au plus une stabilisation de la prise pondérale ^[201-204].

Par exemple dans l'essai ADVANCE, les patientes du bras TAF/FTC + DTG switchées après 192 semaines vers TDF/3TC + DTG ont perdu en moyenne 1,6 kg après un an, alors que les participants du bras TDF/FTC + DTG n'ont pas vu leur poids changer et ceux du bras TDF/FTC + EFV ont vu leur poids augmenter après ce switch ^[200].

Dans l'essai TANGO ^[57], le fait de passer d'un traitement à base de TAF à un traitement par DTG/3TC chez des patients contrôlés n'était pas associé à une perte de poids. Dans l'essai SOLAR, switcher de BIC/FTC/TAF vers CAB-LP + RPV-LP n'était pas associé à un changement significatif du statut pondéral à un an ^[201]. Un essai de switch vers DOR + islatravir (ISL) ne retrouvait pas de diminution pondérale par rapport au maintien du traitement présent au moment du switch (McComsey G et al. IAS 2023 abstr. OAB0203). Enfin, l'essai DEFINE testant un switch vers DRV/c/FTC/TAF chez les patients ayant présenté une prise de poids d'au moins 10 % sur 36 mois pendant qu'ils étaient sous un régime à base d'INI + TAF/FTC n'a pas retrouvé de réversibilité de la prise de poids à 12 mois (Short WR et al. IAC 2023 abstr. OALBB0502).

A ce jour, la variabilité des résultats et la durée de suivi de ces différentes études est insuffisante pour recommander une stratégie ARV et adapter le traitement des patients ayant une prise de poids excessive sous ARV. Le changement d'ARV ne doit être envisagé que si l'imputabilité de l'ARV est forte, en prenant en compte la chronologie de la prise de poids par rapport à l'initiation du traitement, et les autres facteurs associés à la prise de poids.

Le remplacement d'un INI par un INNTI (DOR, RPV) et du TAF par du TDF, de l'ABC, du 3TC ou FTC ou une association sans INTI peuvent néanmoins être proposés, bien que l'efficacité de cette stratégie ne soit pas démontrée à ce jour.

Le seuil à partir duquel privilégier un changement de traitement ARV en raison d'une prise de poids excessive n'est également pas défini ^[163]. Certains auteurs ont proposé, pour les essais thérapeutiques, l'atteinte d'un IMC à plus de 30 kg/m² ou, pour ceux ayant déjà un IMC supérieur à 30 kg/m² au moment de l'initiation du traitement, une prise de poids de plus de 10% ^[205].

4.8.2. Place des traitements médicamenteux chez les PVVIH

Les données concernant l'efficacité des traitements médicamenteux de l'obésité chez les PVVIH ne sont que préliminaires et ne permettent pas de recommander une attitude différente de celle proposée en population générale. Les interactions médicamenteuses doivent toujours être vérifiées.

4.8.3. Place de la chirurgie bariatrique chez les PVVIH

La chirurgie bariatrique est de plus en plus pratiquée chez les PVVIH. Dans la cohorte française ObeVIH, les patients chez qui la chirurgie bariatrique était pratiquée avaient un profil similaire en ce qui concerne les mesures anthropométriques, le profil cardiovasculaire et les comorbidités ^[206], comparativement à des contrôles appariés sur l'âge, le genre et l'IMC. Parmi les 21 patients, leur âge médian était de 48 ans, 76,2% étaient des femmes, le BMI médian était de 41,4 kg/m², 15 recevaient un traitement par INI, ils recevaient un traitement ARV depuis une médiane de 16 ans, et leur taux de CD4 médian était de 864/μL.

Bien que les données d'efficacité de cette chirurgie soient peu nombreuses chez les PVVIH, la chirurgie bariatrique doit être systématiquement évaluée chez les PVVIH pouvant en bénéficier ^[207, 208].

Il est important de considérer que la chirurgie bariatrique peut entraîner diverses modifications gastro-intestinales, y compris des changements dans le volume et l'acidité gastriques, le temps de vidange gastro-intestinal, le cycle entérohépatique et l'entrée retardée des acides biliaires ^[209], ce qui peut affecter l'absorption des ARV et ainsi potentiellement entraîner des concentrations suboptimales puis un échec virologique et le développement de résistances. Les molécules potentiellement les plus impactées sont celles qui nécessitent un pH gastrique bas, l'administration concomitante d'aliments gras, une exposition digestive prolongée ou l'usage du cycle entérohépatique. Il existe également un risque d'interaction avec les suppléments alimentaires (cations) ou les anti-acides pouvant être couramment donnés à ces patients. Néanmoins le risque d'échec virologique dans les suites d'une chirurgie bariatrique semble faible ^[207, 208].

Etant donné la complexité du traitement ARV chez les patients traités par une chirurgie bariatrique, le groupe de travail recommande de rapprocher le suivi des charges virales VIH tous les 3 mois la première année et de suivre les concentrations plasmatiques des ARV pour optimiser si besoin le traitement ARV.

Cette mesure peut être proposée :

- Avant la chirurgie pour évaluer les concentrations plasmatiques initiales ;
- Dans le mois qui suit la chirurgie ;
- Puis tous les trois mois la première année.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE DE POIDS CHEZ LES PVVIH

51. Le poids doit être surveillé au moins annuellement chez les PVVIH, ce qui est également proposé en population générale dans le guide du parcours de soins « surpoids et obésité de l'adulte » publié par la HAS en 2023. (AE)

Il doit être également mesuré à chaque changement de traitement et 6 mois après. Il est important à cette occasion d'évaluer la dynamique de la courbe de poids pour identifier tout signe d'alerte.

Il doit s'accompagner de la mesure du tour de taille (à mi-distance entre le bord inférieur de la dernière côte palpable et le sommet de la crête iliaque, avec un mètre ruban placé à l'horizontale, à la fin d'une expiration normale, bras le long du corps, en position debout) et du calcul de l'indice de masse corporelle.

52. Seule une évaluation multidimensionnelle et souvent pluriprofessionnelle permet de comprendre la situation et de personnaliser les soins et l'accompagnement, d'améliorer la qualité de vie. Le traitement du surpoids et de l'obésité ne se résume pas à l'atteinte d'un objectif pondéral. Il vise à promouvoir la santé grâce à des modifications des habitudes de vie, le traitement du retentissement sur la santé, l'amélioration de la qualité de vie, l'accompagnement de la souffrance des personnes. (AE)

53. L'évaluation d'une personne en surpoids ou obésité repose sur les étapes suivantes : (AE)

- Evaluer l'état de santé globale, rechercher le retentissement et les complications ;
- Evaluer les habitudes et le contexte de vie ;
- Repérer précocement des signes de perturbations de l'alimentation et de troubles des conduites alimentaires et orienter vers une prise en charge spécialisée ;
- Dépister systématiquement, évaluer et accompagner précocement les difficultés psychologiques, les troubles psychiatriques, les situations à risque ;
- Dépister systématiquement, évaluer et accompagner précocement toute forme de vulnérabilité sociale, familiale, professionnelle ;
- Savoir rechercher une dénutrition, particulièrement chez une personne âgée ;
- Recourir à un avis spécialisé si une obésité de cause rare est suspectée.

54. Les patients présentant les situations suivantes devront être orientés vers un médecin spécialiste de l'obésité (niveau 2 de recours) : (AE)

- $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- Altérations cardiométaboliques difficiles à contrôler ;
- Infertilité, présence d'un syndrome des ovaires polykystiques ;
- Aggravation par l'obésité d'une maladie chronique ;
- Impact marqué sur la qualité de vie et sur l'état de santé ;
- Pathologie psychiatrique et psychopathologique sous-jacente ; présence d'un facteur aggravant à type de traumatisme psychique, présence de médicaments obésogènes, accès de boulimie épisodiques ;
- Obésité apparue dans l'enfance persistante à l'âge adulte ;
- Antécédent d'au moins 2 épisodes de rebond pondéral ;
- Echec de prise en charge de niveau 1 ;
- Grossesse après chirurgie bariatrique.

55. Les PVVIH doivent pouvoir bénéficier de la même prise en charge de l'obésité que la population générale. Le médecin en charge du patient doit, le cas échéant, adresser la PVVIH à un niveau de recours adapté. (AE)

56. Le médecin en charge du patient doit également évaluer la possibilité d'optimiser le traitement ARV chez un patient en situation d'obésité : (AE)

- Pour adapter les posologies d'ARV suites à des dosages médicamenteux réalisés dans les situations les plus extrêmes, en particulier en cas d'échec virologique. Néanmoins, à ce jour, aucune recommandation d'adaptation de posologie au poids des patients n'est disponible ;
- Pour évaluer la balance bénéfice-risque d'un changement du traitement ARV vers des molécules non/moins associées à une prise de poids, en particulier chez les PVVIH chez lesquelles une prise de poids significative a été observée sous traitements ARV ;
- La surcharge pondérale n'est pas un critère suffisant à lui seul pour contre-indiquer un traitement par médicaments injectables. Néanmoins des aiguilles adaptées à la morphologie du patient sont nécessaires si $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Il est recommandé de vérifier que les concentrations résiduelles des molécules restent dans les cibles thérapeutiques car l'échec virologique lié à des concentrations sous-optimales est plus fréquent chez les personnes en surpoids.

57. A ce jour, la variabilité des résultats et la durée de suivi de ces différentes études est insuffisante pour recommander une stratégie ARV et adapter le traitement des patients ayant une prise de poids excessive sous ARV.

Le changement d'ARV ne doit être envisagé que si l'imputabilité de l'ARV est forte, en prenant en compte la chronologie de la prise de poids par rapport à l'initiation du traitement, et les autres facteurs associés à la prise de poids.

Le remplacement d'un INI par un INNTI (DOR, RPV) et du TAF par du TDF, de l'ABC, du 3TC ou FTC ou une association sans INTI peuvent néanmoins être proposés, bien que l'efficacité de cette stratégie ne soit pas démontrée à ce jour. (AE)

Le seuil à partir duquel privilégier un changement de traitement ARV en raison d'une prise de poids excessive n'est également pas défini. Certains auteurs ont proposé, pour les essais thérapeutiques, l'atteinte d'un IMC à plus de 30 kg/m² ou, pour ceux ayant déjà un IMC supérieur à 30 kg/m² au moment de l'initiation du traitement, une prise de poids de plus de 10%.

- 58.** Les données concernant l'efficacité des traitements médicamenteux de l'obésité chez les PVVIH ne sont que préliminaires et ne permettent pas de recommander une attitude différente de celle proposée en population générale. Les interactions médicamenteuses doivent toujours être vérifiées. (AE)
- 59.** La chirurgie bariatrique est de plus en plus pratiquée chez les PVVIH. Bien que les données d'efficacité de cette chirurgie soient peu nombreuses chez les PVVIH, la chirurgie bariatrique doit être systématiquement évaluée chez les PVVIH pouvant en bénéficier. (AE)
- 60.** Etant donné la complexité du traitement ARV chez les patients traités par une chirurgie bariatrique, le groupe de travail recommande de rapprocher le suivi des charges virales VIH tous les 3 mois la première année et de suivre les concentrations plasmatiques des ARV pour optimiser si besoin le traitement ARV (AE).

Cette mesure peut être proposée :

- Avant la chirurgie pour évaluer les concentrations plasmatiques initiales ;
- Dans le mois qui suit la chirurgie ;
- Puis tous les trois mois la première année.

5. L'atteinte rénale au cours de l'infection par le VIH

L'épidémiologie des atteintes rénales chez les PVVIH s'est considérablement modifiée ces 25 dernières années. Si la prévalence de la néphropathie associée au VIH (HIV-associated nephropathy ou HIVAN) a fortement diminué depuis l'utilisation des multithérapies ARV, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale dans cette population est restée stable depuis la fin des années 1990 avant de remonter avec le vieillissement de la population des PVVIH ^[211, 212]. Ceci s'explique par l'émergence d'une nouvelle typologie des atteintes rénales en lien avec la forte prévalence des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques, du tabagisme, du vieillissement de la population, et de l'impact de l'exposition cumulée et prolongée à certains ARV, sans omettre la prévalence plus importante des personnes d'origine africaine dans cette population, plus fréquemment porteuses des allèles à risque du gène APOL1. Ces facteurs expliquent un surrisque de maladie rénale chronique (MRC) à âge égal, une détérioration plus rapide de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC), et un surrisque de mortalité globale et de morbidité cardiovasculaire chez les PVVIH comparativement à la population générale ^[213-215].

En 2021, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC), définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73m², était de 15,8% dans la cohorte Aquitaine dans une population dont l'âge médian était de 55 ans (données non publiées). La prévalence de la maladie rénale chronique augmente par ailleurs lorsque l'on prend en compte la présence d'une protéinurie, elle-même prédictive de la mortalité et des événements cardiovasculaires chez ces patients ^[216]. Cette prévalence augmente avec l'âge et pourrait atteindre plus de 30 à 40% chez les PVVIH de plus de 70 ans en France ^[217].

5.1. Qu'est-ce que la maladie rénale chronique chez les personnes vivant avec le VIH et comment la mesurer ?

La maladie rénale chronique (MRC) est définie ^[218], indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois

– D'un ou plusieurs marqueurs d'atteinte rénale :

- Albuminurie ou protéinurie.

Elle est mesurée sur un échantillon d'urine prélevé à toute heure de la journée (mais préférentiellement les secondes urines du matin) avec dosage simultané de la créatininurie et est catégorisée de la façon suivante (le terme de microalbuminurie n'est plus utilisé)

A1 : Albuminurie normale : albuminurie/créatininurie (A/C) < 3 mg/mmol (30 mg/g) ;

A2 : Albuminurie modérément augmentée : A/C entre 3 et 30 mg/mmol (30-300 mg/g) ;

A3 : Albuminurie augmentée : A/C >30 mg/mmol (> 300 mg/g).

Il faut rappeler que la protéinurie ou l'albuminurie peuvent être transitoirement augmentées dans les situations suivantes : infection urinaire, fièvre, insuffisance cardiaque congestive, protéinurie orthostatique, exercice physique intense moins de 24 heures auparavant, menstruations.

Le rapport protéinurie/créatininurie doit être demandé si l'on souhaite rechercher une protéinurie tubulaire (rapport albuminurie/protéinurie < 0.5), notamment en cas de néphrotoxicité tubulaire des antirétroviraux (principalement le TDF).

- Hématurie: GR > 10/μL ou 10 000/mL (après avoir éliminé une cause urologique) ;
- Leucocyturie : GB > 10/μL ou 10 000/mL (en l'absence d'infection) ;
- Marqueurs de dysfonction tubulaire : dyskaliémie, acidose métabolique, glycosurie normoglycémique, anomalie de la calcémie ;
- Anomalie morphologique à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille, rein unique, reins polykystiques ;
- Anomalie histologique rénale.

– Et/ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC) définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 60 mL/min/1,73 m² :

- Le débit de filtration glomérulaire est estimé à partir de la créatininémie, l'âge et le sexe en utilisant l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Le seuil convenu pour définir la baisse du débit de filtration glomérulaire est < 90 mL/min/1,73 m².
- Le calcul du DFGe prendra en compte une baisse initiale (dans les premières semaines uniquement) du DFGe après l'introduction du cobicistat, du DTG, du BIC, du RAL et/ou de la RPV ^[219], liée à une interaction avec les transporteurs tubulaires de la créatinine sans baisse du débit de filtration glomérulaire mesuré. Cette baisse se produit dans les semaines qui suivent l'introduction de ces ARV, puis se stabilise dans le temps. Les paramètres urinaires ne sont pas modifiés ni le DFG estimé avec la cystatine C ^[220]. Des facteurs de correction du DFGe ont été proposés (tableau 10) mais doivent être utilisés avec prudence puisque leur validation n'a pas été réalisée ^[219, 220].

La maladie rénale chronique (MRC) est définie en 6 stades de sévérité croissante (tableau 11).

Tableau 10 : facteur de correction du débit de filtration glomérulaire estimé, (mL/min/1,73 m²) ^[219]

Traitement ARV	Facteur de correction
Dolutégravir	DFGe* + 17
Cobicistat	DFGe + 13
Bictégravir (10)	DFGe + 11
Raltégravir	DFGe + 9
Rilpivirine	DFGe + 9

*DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

Tableau 11 : stadification de la maladie rénale chronique

Stade	DFGe (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	> 90	Marqueur(s) d'atteinte rénale* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Marqueur(s) d'atteinte rénale* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

*Marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois sur deux ou trois examens consécutifs.

Lorsqu'une évaluation précise de la fonction rénale est nécessaire, en particulier dans les situations de prise de médicaments interagissant avec les transporteurs tubulaires de la créatinine, une estimation du DFG à l'aide de la cystatine C par les formules CKD-EPI CysC ou CKD-EPI CysC-Creat peut être réalisée [222]. Cette formule peut également être privilégiée chez les patients atteints de cirrhose ou dont l'IMC est <18 [221]. Le calcul du DFG estimé à l'aide de la cystatine C a de plus l'avantage de ne pas être influencé par l'origine ethnique ou géographique [223]. Par contre cette formule est davantage impactée par l'obésité, le tabagisme, l'inflammation, et les atteintes hormonales thyroïdiennes et glucocorticoïdes.

5.2. Données épidémiologiques : prévalence, déterminants et impact de la maladie rénale chronique chez les PVVIH.

En 2021, la prévalence de l'IRC définie par un DFGe < 60 mL/min/1.73m² était de 15,8% dans la cohorte Aquitaine dans une population dont l'âge médian était de 55 ans. Globalement, le risque rénal est multiplié par un facteur de 2 à 10 dans la population VIH comparée à la population générale, avec des variations selon la population étudiée, même si l'amplitude de ce surrisque semble diminuer avec les progrès du traitement ARV, que ce soit pour l'insuffisance rénale chronique ou l'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés [224, 225]. Dans une étude de cohorte française entre 2008 et 2013 analysant la mortalité toutes causes des PVVIH de 60 ans ou plus, 20% des décès survenant chez ces patients étaient liés à la maladie rénale chronique [226].

Les principaux facteurs associés au risque d'IRC chez les PVVIH cumulent ainsi :

- Les facteurs de risque « classiques » de la population générale :
 - Age ;
 - Diabète ;
 - HTA ;
 - Obésité ;
- Les facteurs spécifiques retrouvés dans cette population :
 - Sexe féminin ;
 - Origine ethnique (africaine ou antillaise, fortement corrélée à certains allèles du gène APOL1 présents chez 70 à 80% des personnes de descendance africaine [227]) ;

- Conditions socio-économiques défavorables, suivi irrégulier ;
- Antécédent d'insuffisance rénale aigüe ;
- Co-infection VHC ou VHB ;
- Tabagisme ;
- Dyslipidémie ;
- Utilisation de drogues IV ;
- Réplication virale VIH, Nadir de CD4 < 200/μL ;
- Exposition à l'indinavir, à l'atazanavir ou au ténofovir disproxyl fumarate [218, 228-230].

La part de ces facteurs est évolutive avec le temps. Ainsi, à côté des néphropathies spécifiquement liées à l'infection virale, l'immunodépression sévère ou la néphrotoxicité directe de certains ARV, une part grandissante des atteintes rénales chez les PVVIH est secondaire aux comorbidités cardiovasculaires, possiblement aggravées par l'âge, et fortement prévalentes dans cette population : athérosclérose, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie et consommation tabagique, surpoids et obésité [231]. Ainsi l'atteinte glomérulaire actuellement la plus fréquemment retrouvée chez les PVVIH est la hyalinose segmentaire et focale (HSF) classique, non liée au virus mais secondaire aux troubles métaboliques et au vieillissement [232].

La maladie rénale chronique et ses complications sont associées à une altération de la qualité de vie, une augmentation des dépenses de santé, et une augmentation de la mortalité globale et des événements cardiovasculaires dès le stade MRC3A [233, 234]. Ces données justifient donc l'évaluation systématique et répétée des paramètres néphrologiques chez les PVVIH.

5.3. Quel bilan néphrologique chez les PVVIH ? Quelles indications ?

5.3.1. Quel bilan ?

En France, la HAS recommande un dépistage annuel des populations à risque rénal [218], avec un dosage sanguin de la créatininémie et un dosage du rapport albuminurie/créatininurie. Le résultat de créatininémie doit être transmis avec l'estimation du DFG selon la formule CKD-EPI.

Chez les patients exposés au ténofovir DF, le bilan néphrologique doit inclure également une phosphorémie à jeun, une recherche de glycosurie et un rapport protéinurie/créatininurie annuel (tous les 6 mois si DFG < 60 mL/min/1.73m² ou de diminution > 5 mL/min/1.73m²/an).

5.3.2. Quelles indications ?

Les indications du dépistage de la MRC en France, selon la HAS, sont [218] :

- le diabète ;
- l'hypertension artérielle traitée ou non ;
- la maladie cardiovasculaire athéromateuse ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'obésité (IMC > 30 ou 35 kg/m²) ;
- les maladies de système ou auto-immunes (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...) ;

- les affections urologiques (malformation urinaire, infections urinaires récidivantes, etc.) ;
 - les antécédents familiaux de maladie rénale avec insuffisance rénale évolutive ;
 - les antécédents de néphropathie aiguë ;
 - les traitements néphrotoxiques antérieurs (en particulier AINS, chimiothérapie, etc.) ;
 - l'exposition aux produits de contraste iodés, radiothérapie ciblant l'aire rénale, etc. ;
 - l'exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure).
- **L'infection par le VIH justifie un dépistage initial au diagnostic de l'infection, puis annuel de la maladie rénale** (créatininémie, DFGe CKD-EPI et mesure du rapport albuminurie/créatininurie) du fait de sa prévalence plus importante dans cette population mais également du fait de son impact potentiel pour guider le choix et la posologie des traitements antirétroviraux.

Ce dépistage peut être répété plus souvent :

- En cas de présence de facteurs de risque rénal : âge >50 ans, origine africaine/antillaise, HTA, diabète, co-infection VHB et/ou d'exposition prolongée à des médicaments néphrotoxiques ;
- Lors de tout changement de traitement ARV.

Chez les patients de moins de 50 ans, en l'absence de prise de néphrotoxique, de facteur de risque rénal et en absence de protéinurie initiale, le suivi du rapport albuminurie/créatininurie peut être réalisé de manière plus espacée tous les 2-3 ans.

5.4. Quand adresser le patient à un néphrologue ?

De manière générale, tout patient dont le bilan détecte une maladie rénale chronique et/ou des troubles métaboliques d'origine rénale (hypophosphorémie, glycosurie normoglycémique) pourrait bénéficier d'un avis néphrologique.

Un avis néphrologique systématique est recommandé en cas d'insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/min/1,73m²) et/ou d'albuminurie > 50 mg/mmol ou de déclin rapide du DFG (≥ 5 mL/min/1,73m² par an en dehors d'étiologie évidente telle qu'un changement de thérapeutique) ou d'HTA non contrôlée.

Une évaluation néphrologique est urgente dans les situations suivantes :

- Glomérulonéphrite rapidement progressive, insuffisance rénale aiguë, calcul, hydronéphrose, tumeur, hypertension artérielle réfractaire, syndrome néphrotique, œdèmes, hématurie, signes extra-rénaux et généraux associé à la MRC ;
- MRC stade 3B, 4, 5 (DFGe < 45 mL/min/1,73 m²) ;
- MRC progressive : baisse accélérée du DFG > 5 mL/min/1,73m²/an ;
- MRC avec complication(s) : anémie, dyskaliémie, acidose métabolique, anomalie phosphocalcique ;

- MRC héréditaire, gammopathie monoclonale.

5.5. Prise en charge initiale de la maladie rénale chronique chez les PVVIH

5.5.1. Evaluation initiale

L'évaluation initiale définit le stade de la MRC, évalue son risque de progression vers les stades plus avancés avec pour les stades 4 et 5 la nécessité d'anticiper un traitement de suppléance (dialyse, transplantation rénale), évalue le risque cardiovasculaire, recherche des complications de la MRC (à partir du stade 3), et évalue les besoins psycho-socio-professionnels du patient ^[218].

5.5.1.1. Evaluation de la sévérité

L'évaluation de la sévérité se fait grâce à la stadification de la MRC et au niveau d'albuminurie (Tableau 1).

5.5.1.2. Evaluation du risque de progression et d'évolution vers un traitement de suppléance rénale

Plusieurs paramètres sont pris en compte pour évaluer le risque de progression vers le stade MRC5 ^[218] :

- **La diminution du débit de filtration glomérulaire**
 - Evaluation du déclin annuel, calculé de la manière suivante : DFG année n – DFG année n+1. Il est évalué avec les repères suivants :
 - déclin annuel « physiologique » observé après 40 ans : < 2 mL/min/1,73 m²/an ;
 - déclin annuel « modéré » : > 2 et < 5 mL/min/1,73 m²/an ;
 - déclin annuel « rapide » : > 5 mL/min/1,73 m²/an.
 - A partir de l'évaluation graphique rendant compte de la vitesse de diminution du DFG, résultats fournis par le laboratoire.
- **Protéinurie et albuminurie**

La présence et l'importance de l'albuminurie (comme une albuminurie sévère lorsque le ratio A/C est supérieur à 50 mg/mmol (500 mg/g) sont des facteurs de pronostic de progression accélérée vers le stade MRC 5.
- **L'hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle non contrôlée (c'est-à-dire lorsque la pression artérielle n'atteint pas l'objectif thérapeutique) est un facteur de progression de la MRC.
- **L'étiologie de la MRC**

Certaines étiologies comportent un risque plus élevé d'évolution de la MRC (comme la polykystose rénale, la néphropathie diabétique mal contrôlée, etc.). Le bilan diagnostique étiologique est détaillé dans la section IV.A.3.
- **Le Score KFRE**

C'est un score pronostique d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale proposé en population générale. Il est calculé à partir de l'âge, du sexe, de la créatininémie et du rapport A/C. Néanmoins ce score n'a pas été validé chez les PVVIH.

5.5.1.3. Le diagnostic étiologique

L'identification de la cause de la maladie rénale permet de mettre en place les traitements spécifiques et non spécifiques permettant de ralentir la progression de la maladie, voire dans certains cas de guérir la néphropathie.

Outre les étiologies classiques d'atteintes rénales en population générale – principalement liées aux comorbidités, et outre la toxicité des ARV, certaines néphropathies sont spécifiquement observées au cours de l'infection par le VIH :

- **La néphropathie associée au VIH (HIV-associated nephropathy – HIVAN) [235]**

Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire associée au VIH dont la survenue est très liée aux allèles à risque G1 et G2 du gène APOL1, lorsqu'ils sont présents à l'état homozygote (G1/G1 et G2/G2) ou hétérozygote composite (G1/G2) (surrisque 30 à 80 fois plus important) [227]. Elle survient principalement chez des PVVIH non traitées, d'ethnie africaine, à un stade avancé et ayant une charge virale élevée, bien qu'elle puisse survenir lors d'une primo-infection [236]. Son incidence a diminué depuis l'avènement des trithérapies ARV [213]. La présentation clinique est celle d'une protéinurie glomérulaire et souvent néphrotique, associée à une insuffisance rénale rapidement progressive. Le diagnostic est posé sur la biopsie rénale. Le traitement repose avant tout sur le traitement ARV [237], associé aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA), pouvant être associés aux inhibiteurs de SGLT2. L'intérêt de la corticothérapie n'a pas été démontré depuis l'avènement des trithérapies ARV. Dans les formes les plus sévères et/ou diagnostiquées tardivement, le recours à l'épuration extrarénale est nécessaire, de même qu'à la greffe rénale ; un risque de récurrence existe sur le greffon d'un donneur porteur des allèles APOL1 à risque.

- **La hyalinose segmentaire et focale [238]**

Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire, survenant préférentiellement chez des PVVIH virologiquement contrôlées, présentant ou non des comorbidités telles que l'HTA, l'obésité, le diabète. Lorsqu'aucune cause n'est retrouvée, elle est supposée secondaire au VIH. Le diagnostic repose sur l'histologie rénale. Le traitement combine un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires, l'utilisation des inhibiteurs du SRA associée aux inhibiteurs de SGLT2 en présence d'une albuminurie pathologique.

- **La néphropathie à dépôts de complexes immuns (HIV-associated immune complex kidney disease - HIVICK [236, 239, 240])**

Ce groupe de néphropathies glomérulaires médiées par l'immunité, est désormais plus prévalent que les HIVAN dans les études biopsiques chez les PVVIH qui ne sont pas d'origine africaine [215, 241]. Le tableau clinique associe généralement une protéinurie, généralement néphrotique, une hématurie, une insuffisance rénale de degré variable. Le diagnostic est histologique. Le pronostic serait meilleur que dans l'HIVAN. Le traitement ARV pourrait améliorer le pronostic mais les données publiées sont contradictoires [236].

- **La microangiopathie thrombotique (MAT) [242]**

La MAT associe une anémie hémolytique mécanique avec schizocytes et une thrombopénie. Cliniquement, elle se manifeste par une HTA, parfois des œdèmes, et biologiquement par une protéinurie qui peut être néphrotique, une insuffisance rénale aigue, en plus des signes

hématologiques de MAT. L'histologie rénale retrouve des thrombi artériolaires, une nécrose fibrinoïde, un œdème des cellules endothéliales artériolaires et capillaires glomérulaires. Les MAT surviennent essentiellement lorsque l'infection par le VIH est mal contrôlée.

- **La lymphocytose infiltrative diffuse** (Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome - DILS) ^[243]

Elle est secondaire à une prolifération oligoclonale des lymphocytes T CD8 en réponse à certains antigènes du VIH, caractérisée dans tous les cas par une infiltration lymphocytaire massive des glandes parotidiennes. Elle survient principalement chez des patients non virologiquement contrôlés. Les poumons, les muscles, le foie, les nerfs et le rein présentant les antigènes du VIH peuvent être affectés. L'atteinte rénale est rare et se manifeste par une insuffisance rénale aiguë avec acidose tubulaire de type 4 et histologiquement une néphrite interstitielle aiguë avec infiltration lymphocytaire massive faite principalement de lymphocyte T CD8. Le traitement repose sur une corticothérapie et la trithérapie ARV.

- **Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire** (immune reconstitution Inflammatory syndrome - IRIS)

Au cours du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut survenir une insuffisance rénale aiguë secondaire à une néphrite interstitielle rénale massive, souvent granulomateuse. Le traitement repose sur le traitement du pathogène responsable, notamment mycobactérie typique/atypique et la corticothérapie à la phase aiguë.

5.5.1.4. Evaluation du risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire est élevé en cas de MRC, encore plus élevé en présence d'albuminurie. La recherche d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, de maladie cardiovasculaire, en particulier athéromateuse, doit être systématique. L'évaluation et la prise en charge du risque cardiovasculaire est détaillée dans le chapitre cardiovasculaire [LIEN].

5.5.1.5. Recherche de complications :

La recherche de complications propre à la MRC s'effectue à partir du stade 3A/3B (DFGe < 60 ou < 45 mL/min/1,73 m²) :

- **Anémie** : Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, secondaire au défaut de production d'érythropoïétine par le tissu rénal normal. Elle impose la recherche d'une carence associée en fer, folates et vitamine B12.
- **Troubles phosphocalciques** : hypocalcémie par carence en vitamine D active, hyperparathyroïdie secondaire, hyperphosphorémie aux stades 4/5.
- **Rétention hydrosodée, troubles hydroélectrolytiques** : poids, signes de rétention hydrosodée (dyspnée, œdèmes périphériques, HTA), de déshydratation extracellulaire, acidose métabolique, hyperkaliémie.
- **Dénutrition** : évaluation du statut nutritionnel par enquête alimentaire, quantification d'une perte pondérale, albuminémie.
- **Symptômes du syndrome urémique** au stade MRC5 : asthénie, dyspnée, anorexie, nausées, vomissements, prurit, syndrome des jambes sans repos, crampes nocturnes, syndrome polyuro-polydispique, hémorragies, hypogonadisme, HTA sévère.

5.5.1.6. Evaluation des besoins psycho-socio-professionnels du patient

Elle repose sur l'évaluation des besoins psychologiques, sociaux et professionnels. [HAS MRC 2021]

5.6. Mesures de néphroprotection

Bien que plusieurs interventions de néphroprotection aient montré leur efficacité en population générale pour réduire la progression de la maladie rénale chronique, telles que la perte de poids, le contrôle de la pression artérielle, le traitement des dyslipidémies ou le contrôle de la glycémie, peu d'études ont validé leur efficacité chez les PVVIH ^[238], même s'il est raisonnable de supposer leur transposabilité jusqu'à preuve du contraire.

5.6.1. Information du patient et éducation thérapeutique ^[218]

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Elle doit être proposée à tous les patients, quel que soit le stade de la maladie rénale (Cf paragraphe Education thérapeutique du chapitre « Suivi de l'adulte VVIH »).

5.6.2. Mesures de néphroprotection et éducation du patient

Les mesures de néphroprotection incluent :

- **L'éviction de médicaments néphrotoxiques**, y compris en automédication (AINS...), lors des examens d'imagerie ou des préparations de coloscopies, en particulier en cas de situation aiguë sévère.

L'usage des médicaments ARV potentiellement néphrotoxiques, même si non encore contre-indiqués au stade de la maladie rénale de la PVVIH devraient être évités dans la mesure du possible.

En particulier, les patients sous TDF devraient voir leur traitement ARV modifié soit vers le TAF, soit vers d'autres molécules non néphrotoxiques.

En effet, plusieurs études montrent une amélioration de la fonction rénale et/ou une diminution/disparition des stigmates de dysfonction tubulaire après switch du TDF vers le TAF, avec une amélioration de la fonction rénale d'autant plus importante que la fonction rénale était altérée au moment du switch ^[244, 245]. Le TAF a également été utilisé avec succès chez des patients ayant présenté une tubulotoxicité au TDF ^[246, 247]. La forme TAF peut être utilisée à la posologie de 25 mg/j jusqu'à un DFG de 10 mL/min/1,73m² et chez le patient dialysé ^[246].

- **La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires** ^[248]
 - Les personnes avec une MRC dès le stade 3 sont considérées à haut risque cardiovasculaires ;
 - Les patients avec une insuffisance rénale sévère ou ceux avec un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73m² mais avec un rapport albuminurie/créatininurie > 30 mg/g sont considérés d'emblée comme à très haut risque cardiovasculaire ;
 - L'usage d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 sont recommandés chez les patients avec un diabète, une hypertension et une albuminurie et doivent être utilisés à la dose maximale tolérée ;

- Les inhibiteurs du SGLT2 peuvent être utilisés en association aux inhibiteurs du SRA chez les patients ayant une albuminurie positive.
- **Les règles hygiéno-diététiques**
 - Lutte contre la déshydratation (proche 1,5 l/j, ni restreint ni forcé, adapté à la soif et la diurèse) ;
 - Encouragement à l'activité physique ;
 - Limitation des apports protéiques (< 1 g/kg/j aux stades précoces, et entre 0,6 et 0,8 g/j à partir du stade 3) ;
 - Limitation des apports sodés (< 5 g/j, maximum 6-8 g/j) ;
 - Maintenir un IMC < 25 kg/m².

Logiquement, les objectifs suivants d'éducation de la PVVIH en découlent et sont indiqués dans le tableau 12 ^[218].

Tableau 12 : mesures de néphroprotection en cas d'insuffisance rénale selon la HAS ^[218]

Information à donner	Compétences, comportements attendus
→ Mesures de néphroprotection	
Médicaments et produits néphrotoxiques Médicaments à élimination rénale	Connaître les médicaments et produits (compléments alimentaires) néphrotoxiques Comprendre l'intérêt d'éviter l'automédication (se renseigner auprès du médecin ou du pharmacien) Connaître les risques d'accumulation et d'effets indésirables des médicaments à élimination rénale
Examens radiologiques comportant injections de produits de contraste iodés, de gadolinium	Connaître les précautions à prendre lors d'examens radiologiques, pour être capable de prévenir les praticiens
Risque professionnel: plomb, mercure, cadmium, solvants organiques, etc. impliquer le médecin du travail	Connaître les précautions à prendre dans le cas d'exposition professionnelle, pour être capable d'en parler avec le médecin du travail
Rôle aggravant du tabac	Comprendre l'importance de l'arrêt du tabac
→ Modification des facteurs de risque cardiovasculaire	
Risque cardiovasculaire lié au tabac	Comprendre l'importance de l'arrêt du tabac
Risque cardiovasculaire lié à l'alcool	Comprendre l'importance de limiter la consommation d'alcool
Intérêt de l'automesure de la pression artérielle (si HTA) (annexe 4), du poids	Réaliser l'automesure, tenir un carnet de suivi Impliquer pharmacien/infirmier (information, transmission de documents, vérification de la bonne réalisation des mesures)
Éviter le surpoids, l'obésité, la sédentarité	Mettre en œuvre et maintenir des modifications de son mode de vie (équilibre diététique et activité physique)
→ Conseils pour l'activité physique	
Expliquer le rôle bénéfique de l'activité physique (sur la fonction rénale et le risque cardiovasculaire)	Comprendre les bénéfices de l'exercice physique Avoir une activité physique régulière (30 minutes cinq fois par semaine KDIGO 2012), se fixer des objectifs atteignables
→ Conseils diététiques	
Équilibre alimentaire Adapter les apports énergétiques afin d'atteindre et de maintenir un IMC < 25 kg/m ²	Savoir en quoi consiste une alimentation équilibrée adaptée à ses besoins nutritionnels et mettre en œuvre les modifications nécessaires pour y parvenir
Apports en eau : ni restreints ni forcés, adaptés à la soif, à la diurèse, à la maladie causale (polykystose rénale, lithiases, infections urinaires)	Savoir gérer l'état d'hydratation : adapter les apports liquidiens en fonction de la diurèse et de situations particulières : œdème, risques de déshydratation (hyperthermie, diarrhées, vomissements, canicule ou forte chaleur)
Sel: connaître les aliments riches en sel, le rôle de l'excès de sel sur la protéinurie et la pression artérielle.	Savoir adapter la restriction sodée Connaître les situations où il convient d'augmenter les apports en sel pour compenser la perte de sel
Protéines : connaître les conséquences de l'excès de protéines. Adapter les apports en protéines en fonction du poids et du stade de l'insuffisance rénale.	Contrôler les apports en protéines (connaître les aliments riches en protéines) et moduler en fonction du risque de dénutrition
Calcium, phosphore, potassium Connaître les conséquences des manques ou des excès de calcium, phosphore et potassium	Connaître les aliments riches en phosphore, en calcium et en potassium (annexe 13) et adapter suivant ses besoins (hyper/hypokaliémie, troubles phosphocalciques)
→ Protection du capital veineux	
Connaître les précautions à prendre pour protéger les avant-bras de tout prélèvement sanguin	
→ Signes, symptômes, traitements	
Surveiller et connaître les signes et symptômes de la MRC (savoir réagir, qui prévenir) Connaître et comprendre les techniques de soins, traitements, effets indésirables possibles et la planification des examens de routine (en particulier le suivi biologique de la fonction rénale)	

Source : [Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte \(MRC\) \(has-sante.fr\)](#)

5.7. Suivi de la PVVIH atteinte de maladie rénale chronique

Le suivi recommandé par la HAS en 2021 d'une personne atteinte de maladie rénale chronique en population générale est indiqué dans le tableau 13 ^[218]. Il est à coordonner au suivi spécifique de l'infection par le VIH.

Tableau 13 : Suivi clinique et biologique de la MRC avant l'épuration extra-rénale, en l'absence de complications ou de facteurs de progression rapide

Examens biologiques et fréquence	Stades 1, 2 et 3A (DFGe ¹ ≥ 45)	Stade 3B (DFGe entre 30 et 44)	Stade 4 (DFGe entre 15 et 29)	Stade 5 avant EER (DFGe < 15)
Consultation de suivi	MG au moins 1/an	MG : au moins 1/6 mois Si néphrologue (en alternance avec une IPA ²) : au moins 1/an	MG : au moins 1/3 mois Néphrologue IPA ² ou infirmière de parcours, en alternance : au moins 1/6 mois	Une consultation par mois en alternance MG, Néphrologue, IPA ² ou infirmière de parcours Néphrologue : au moins 1/3 mois
EAL ³	1/an	1/an	1/an	1/an
Glycémie (chez non-diabétique)	1/an	1/an	1/an	1/an
Ag HBs (non vacciné) Ac anti-HBs (vacciné) ⁴	-	1/3 ans	1/an	1/an
Créatininémie	1/an	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Albuminurie ou protéinurie	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois	selon néphrologue
Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , calcium, phosphore	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Hémogramme avec compte réticulocytes	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Ferritine sérique ⁵	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminémie	-	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 1 à 6 mois
Parathormone	-	selon la concentration initiale et la progression	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois
Phosphatase alcaline	-	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Urée sanguine	-	-	tous les 1 à 3 mois	tous les 1 à 3 mois

¹ Débit de filtration glomérulaire à partir de l'équation CKD-EPI et exprimé en mL/min/1,73m².

² IPA : infirmière de pratique avancée.

³ EAL : explorations des anomalies lipidiques.

⁴ Taux cible souhaité : Ac anti-HBs > 10 UI/L

⁵ Conditions de prélèvement : les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë ; en cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire ; le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun. La ferritine sérique est l'examen de première intention de recherche d'une carence en fer. En cas d'anomalie, le couple fer sérique et transferrine nécessaires pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine est réalisé en deuxième intention.

Source : [Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte \(MRC\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-ladulte-mrc)

5.8. Méthodes de suppléance de la MRC dans le contexte de la PVVIH

5.8.1. Épuration extra-rénale

Les PVVIH ont une prévalence plus importante mais aussi une progression plus rapide de la maladie rénale chronique ^[223], amenant à un plus grand risque d'insuffisance rénale terminale (MRC5). Même si la survie sous épuration extrarénale semble inférieure chez les PVVIH comparativement à la population générale, l'information et la préparation à la dialyse ne diffèrent pas chez les PVVIH par rapport aux sujets non infectés.

Toutes les modalités d'épuration extrarénale (hémodialyse, dialyse péritonéale) peuvent être proposées chez les PVVIH ^[212].

5.8.2. Transplantation rénale

Depuis 2010, les données s'accumulent quant à l'efficacité et la sécurité de la transplantation rénale chez les PVVIH ^[249]. Les indications doivent être les mêmes que pour les personnes non infectées par le VIH. Celle-ci peut généralement être proposée lorsque les CD4 sont supérieurs à 200/ μ L, qu'il n'y a pas d'infection opportuniste ou de cancer lié au VIH en cours, et que le contrôle virologique est obtenu sous traitement ARV stable depuis plus de 6 mois ^[250]. La survie du patient et du greffon dans cette population sont dans les valeurs attendues en population générale, malgré un risque de rejet qui semble en excès de 30% chez les PVVIH, risque majoré par la prise d'IP boostés ^[250, 251]. Ce risque de rejet plus important a conduit à l'utilisation plus importante des immunosuppresseurs dans cette population ^[252]. Dans une revue systématique, la survie à un an après transplantation rénale était de 97%, la survie du greffon de 91%, alors qu'elles étaient à 3 ans à 94% et 81% respectivement ^[253].

Des barrières subsistent quant à l'accès des PVVIH à la transplantation rénale. En effet, les PVVIH sont moins souvent adressées et moins rapidement placées sur liste d'attente pour une transplantation rénale, y compris en France ^[254]. Une fois sur liste d'attente, la probabilité de transplantation rénale à 5 ans était de 67% chez les PVVIH alors qu'elle était de 84% chez des patients contrôles appariés. La transplantation de donneur VIH+ vers un receveur VIH+, y compris depuis un donneur vivant, est une option en cours d'évaluation qui pourrait permettre d'augmenter le pool de greffons disponibles, d'éviter la perte de greffons potentiels chez des donneurs ayant un test VIH faussement positif, et ainsi de diminuer le temps sur liste d'attente ^[255].

Lorsque la transplantation rénale est envisagée, le choix du traitement ARV doit se porter vers des schémas à faible risque d'interaction médicamenteuse et idéalement sans booster, tels que les schémas à base d'INI. Dans le cas où du ténofovir est indiqué, le TAF doit être préféré au TDF pour limiter le risque de néphrotoxicité déjà présent avec les immunosuppresseurs.

Il n'y a actuellement pas de recommandation systématique vers un schéma de traitement immunosuppresseur spécifique aux PVVIH, que ce soit en induction ou en entretien, malgré un risque de rejet plus important et il devra être adapté au risque immunologique des patients. Les modalités

prophylactiques vis-à-vis des infections opportunistes doivent être les mêmes que pour les personnes non-infectées par le VIH. Enfin, le risque d'interaction médicamenteuse doit être réévalué à chaque changement de traitement, quel qu'il soit, en particulier dans cette population.

5.9. Rein et antirétroviraux

5.9.1. Toxicité rénale des ARV

Plusieurs thérapeutiques ARV peuvent être responsables d'altération de la fonction rénale :

- **Il s'agit essentiellement du TDF par toxicité tubulaire essentiellement mitochondriale** ^[256], se manifestant par une tubulopathie tubulaire proximale (protéinurie tubulaire, hypophosphorémie, glycosurie normoglycémique, hypouricémie, hypokaliémie, et pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë), en particulier en cas d'utilisation concomitante d'IP boostés ^[237], et des AINS. Par ailleurs, l'exposition prolongée au TDF est associée à un surrisque d'IRC ^[257]. La réversibilité n'est que partielle à l'arrêt ^[258]. La prodrogue TAF a démontré une moindre tubulotoxicité ^[259] du fait d'une concentration plasmatique 10 fois inférieure du ténofovir, métabolite actif toxique pour le rein, ce qui permet également son usage à des niveaux d'insuffisance rénale plus sévère qu'avec le TDF. Une réversibilité partielle des atteintes rénales liées au TDF lors du passage au TAF est observée ^[245, 260, 261]. Néanmoins, malgré son profil de sécurité rénal plus favorable que le TDF, une néphrotoxicité liée au TAF semble également possible ^[262] bien qu'elle soit probablement exceptionnelle ^[263, 264]. Des données de plus long terme sont également nécessaires pour pouvoir évaluer la balance bénéfice-risque rénale au vu de l'augmentation de prise de poids constatée sous TAF et son impact éventuel à long terme sur les comorbidités et sur la fonction rénale elle-même ^[265].
- **D'autres molécules sont également responsables de toxicité rénale, notamment les anciens IP tels que l'atazanavir et l'indinavir** ^[212,257], du fait principalement d'une cristallurie et/ou de lithiases. Le risque majoré d'insuffisance rénale chronique sous ces traitements peut aussi être partiellement attribué à l'interaction entre le ritonavir et le TDF. Concernant le DRV, il ne semble pas y avoir d'augmentation significative du risque rénal sous ce traitement, avec même des études montrant une amélioration de la fonction rénale lors du switch d'atazanavir ou de lopinavir vers le DRV ^[229, 257, 266].
- **Enfin, d'autres ARV sont responsables d'une diminution artificielle du DFG de l'ordre de 10 à 20% par blocage de la sécrétion tubulaire de créatinine** mais sans que cela ne traduise une altération vraie de la fonction rénale : il s'agit du DTG, du BIC, mais aussi du RAL, du cobicistat et de la RPV avec des effets additifs ^[219, 220, 267].

5.9.2. Adaptation posologique des ARV en cas de maladie rénale chronique

En cas de maladie rénale chronique, les posologies de certains ARV (notamment 3TC, FTC) devront être adaptées à la fonction rénale.

5.9.3. « Long-acting » et maladie rénale chronique

Les traitements ARV de longue durée d'action sont actuellement en pleine expansion chez les PVVIH et les principaux développements thérapeutiques dans les années à venir reposent sur ces traitements à longue durée d'action.

Il est à noter qu'aucun des traitements de longue durée d'action actuellement disponibles (CAB-LP, RPV-LP, LEN) ne nécessite d'adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal chronique, même si l'insuffisance de données incite à être prudent chez les patients avec un DFGe < 15 mL/min/1,73m² lors de l'usage du LEN.

Une problématique potentielle est la possibilité d'une augmentation des traitements à longue durée d'action chez le patient dialysé. Concernant l'association CAB-LP + RPV-LP chez le patient dialysé, il est jugé peu probable que la dialyse ait un impact significatif sur la fréquence des réinjections au vu de leur très forte liaison aux protéines plasmatiques ^[268]. Au besoin, des dosages médicamenteux peuvent être réalisés. Il n'y a pas de données disponibles à ce jour pour le LEN, mais il s'agit également d'une molécule très liée aux protéines plasmatiques.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ATTEINTE RENALE AU COURS DE L'INFECTION VIH

61. En France, la HAS recommande un dépistage annuel des populations à risque rénal, avec un dosage sanguin de la créatininémie et un dosage du rapport albuminurie/créatininurie. Le résultat de créatininémie doit être transmis avec l'estimation du DFG selon la formule CKD-EPI.

Certains ARV (DTG, BIC, RAL, RPV) ou booster pharmacologique (cobicistat) peuvent majorer la créatininémie et conduire à une sous-estimation du DFG (voir tableau 10). (Grade A)

62. Chez les patients exposés au TDF, le bilan néphrologique doit inclure également une phosphorémie à jeun, une recherche de glycosurie et un rapport protéinurie/créatininurie annuel (tous les 6 mois si DFG < 60 mL/min/1,73m² ou de diminution > 5mL/min/1,73m²/an). (Grade B)

63. Les indications du dépistage de la MRC en France, selon la HAS, sont : (Grade A)

- le diabète ;
- l'hypertension artérielle traitée ou non ;
- la maladie cardiovasculaire athéromateuse ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'obésité (IMC > 30 ou 35 kg/m²) ;
- les maladies de système ou auto-immunes (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...) ;
- les affections urologiques (malformation urinaire, infections urinaires récidivantes, etc.) ;
- les antécédents familiaux de maladie rénale avec insuffisance rénale évolutive ;
- les antécédents de néphropathie aiguë ;
- les traitements néphrotoxiques antérieurs (en particulier AINS, chimiothérapie, etc.) ;
- l'exposition aux produits de contraste iodés, radiothérapie ciblant l'aire rénale, etc. ;
- l'exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure) ;
- L'infection par le VIH justifie un dépistage initial au diagnostic de l'infection, puis annuel de la maladie rénale (créatininémie, DFGe CKD-EPI et mesure du rapport

albuminurie/créatininurie) du fait de sa prévalence plus importante dans cette population mais également du fait de son impact potentiel pour guider le choix et la posologie des traitements ARV.

- 64.** Chez les patients de moins de 50 ans, en l'absence de prise de néphrotoxique, de facteur de risque rénal et en absence de protéinurie initiale, le suivi du rapport albuminurie/créatininurie peut être réalisé de manière plus espacée tous les 2-3 ans. (AE)
- 65.** De manière générale, tout patient dont le bilan détecte une maladie rénale chronique (voir tableau 11) et/ou des troubles métaboliques d'origine rénale (hypophosphorémie, glycosurie normoglycémique) pourrait bénéficier d'un avis néphrologique. (AE)
- 66.** Une évaluation néphrologique est urgente dans les situations suivantes : (AE)
- Glomérulonéphrite rapidement progressive, insuffisance rénale aiguë, calcul, hydronéphrose, tumeur, hypertension artérielle réfractaire, syndrome néphrotique, œdèmes, hématurie, signes extra-rénaux et généraux associé à la MRC ;
 - MRC stade 3B, 4, 5 (DFGe < 45 mL/min/1,73 m²) ;
 - MRC progressive : baisse accélérée du DFGe > 5 mL/min/1,73m²/an ;
 - MRC avec complication(s) : anémie, dyskaliémie, acidose métabolique, anomalie phosphocalcique ;
 - MRC héréditaire, gammapathie monoclonale.
- 67.** Le risque cardiovasculaire est élevé en cas de MRC, encore plus élevé en présence d'albuminurie. La recherche d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, de maladie cardiovasculaire, en particulier athéromateuse, doit être systématique. (Grade A) L'évaluation et la prise en charge du risque cardiovasculaire est détaillée dans le chapitre cardiovasculaire.
- 68.** L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Elle doit être proposée à tous les patients, quel que soit le stade de la maladie rénale (AE) (Cf paragraphe « Education thérapeutique » du chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH »).
- 69.** Les mesures de néphroprotection incluent (tableau 12) :
- L'éviction de médicaments néphrotoxiques, y compris en automédication (AINS...), lors des examens d'imagerie ou des préparations de coloscopies, en particulier en cas de situation aiguë sévère. (Grade A)
 - L'usage des médicaments ARV potentiellement néphrotoxiques, même si non encore contre-indiqués au stade de la maladie rénale de la PVVIH devraient être évités dans la mesure du possible.
 - En particulier, les patients sous TDF devraient voir leur traitement ARV modifié soit vers le TAF, soit vers d'autres molécules non néphrotoxiques. (Grade A)
 - La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires. (Grade A)
 - Les règles hygiéno-diététiques. (Grade A)
- 70.** Le suivi recommandé par la HAS en 2021 d'une personne atteinte de maladie rénale chronique en population générale est indiqué dans le tableau 13. Il est à coordonner au suivi spécifique de l'infection par le VIH. (AE)

- 71.** Toutes les modalités d'épuration extrarénale (hémodialyse, dialyse péritonéale) peuvent être proposées chez les PVVIH. (AE)
- 72.** Lorsque la transplantation rénale est envisagée, le choix du traitement ARV doit se porter vers des schémas à faible risque d'interaction médicamenteuse et idéalement sans booster, tels que les schémas à base d'INI. Dans le cas où du ténofovir est indiqué, le TAF doit être préféré au TDF pour limiter le risque de néphrotoxicité déjà présent avec les immunosuppresseurs. (Grade B)
- 73.** En cas de maladie rénale chronique, les posologies de certains ARV (notamment 3TC, FTC) devront être adaptées à la fonction rénale. (Grade A)
- 74.** Il est à noter qu'aucun des traitements de longue durée d'action actuellement disponibles (CAB-LP, RPV-LP, lenacapavir (LEN)) ne nécessite d'adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal chronique, même si l'insuffisance de données incite à être prudent chez les patients avec un DFG_e < 15 mL/min/1,73m² lors de l'usage du LEN. (AE)

6. Morbidité hépatique chez les PVVIH

6.1. Epidémiologie des atteintes hépatiques au cours de l'infection par le VIH

Des anomalies hépatiques aiguës et transitoires sont fréquentes chez les PVVIH et peuvent être dues aux intolérances médicamenteuses (ARV et comédications), aux pathologies associées (hépatites aiguës, toxicomanies, consommation excessive d'alcool) et à d'autres événements intercurrents aigus. En dehors de la recherche d'une cause à ces événements, un objectif de la prise en charge est de maintenir une thérapeutique ARV malgré ces événements.

Les hépatopathies chroniques représentaient en 2010 en France 13% de la mortalité des PVVIH, soit la 3^e cause de mortalité dans cette population ^[269]. La co-infection VHB ou VHC était impliquée dans 96% de ces décès, associée dans 37% des cas à une consommation excessive d'alcool (>30 g/j). Des travaux plus récents français (Etude MORTIFO) associe 8% des décès des PVVIH à une hépatopathie (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) ^[270].

En l'absence de co-infection VHB ou VHC, l'incidence de survenue d'une augmentation chronique des transaminases chez les PVVIH était estimée à 3,9 cas pour 100 personnes-années (IC 95% : 3,5- 4,3) en 2010 ^[271]. Un travail de cohorte prospectif estime que sur une période de 4 ans, 2/3 des PVVIH auront une élévation transitoire des transaminases et 1/3 auront une élévation durable. Une élévation durable supérieure à 2 fois la limite normale pour les ALT restait cependant rare (< 5,5%) ^[272].

Les traitements actuels du VIH et le traitement actif du VHC sont associés à une diminution de la fréquence de ces anomalies biologiques en pratique quotidienne.

Comme dans la population générale, la stéatose hépatique pourrait devenir la première cause d'hépatopathie chronique et donc de cirrhose. Des données récentes suggèrent que le VIH pourrait être un facteur de risque supplémentaire de stéatose hépatique ^[272, 273].

6.2. Quel bilan pratiquer au décours de la découverte d'une cytolyse aiguë ?

Outre la cause iatrogène liée aux ARV, la prise en charge d'une découverte d'une anomalie hépatique et notamment d'une élévation des transaminases doit faire rechercher une cause médicamenteuse autre, une prise médicamenteuse masquée ou de l'auto-médication. La recherche de consommation de toxique dont l'alcool, et une recherche d'infection virale aiguë doivent être réalisées également en première intention (figure 4). L'absence de mise en évidence d'une de ces causes doit conduire à un avis spécialisé si l'anomalie persiste.

Les examens de première intention et en l'absence de cause clinique évidente et transitoire comportent : NFS, TP, GGT, Phosphatases alcaline, bilirubine directe et indirecte, sérologies des infections virales en l'absence d'immunité (IgM VHA, Ag HBs, Ac anti-HBc, sérologie VHC ou PCR VHC si sérologie positive connue, IgM VHE +/- PCR VHE), sérologie syphylis.

Quelque soit la cause, un contrôle de la cytolyse sera à réaliser.

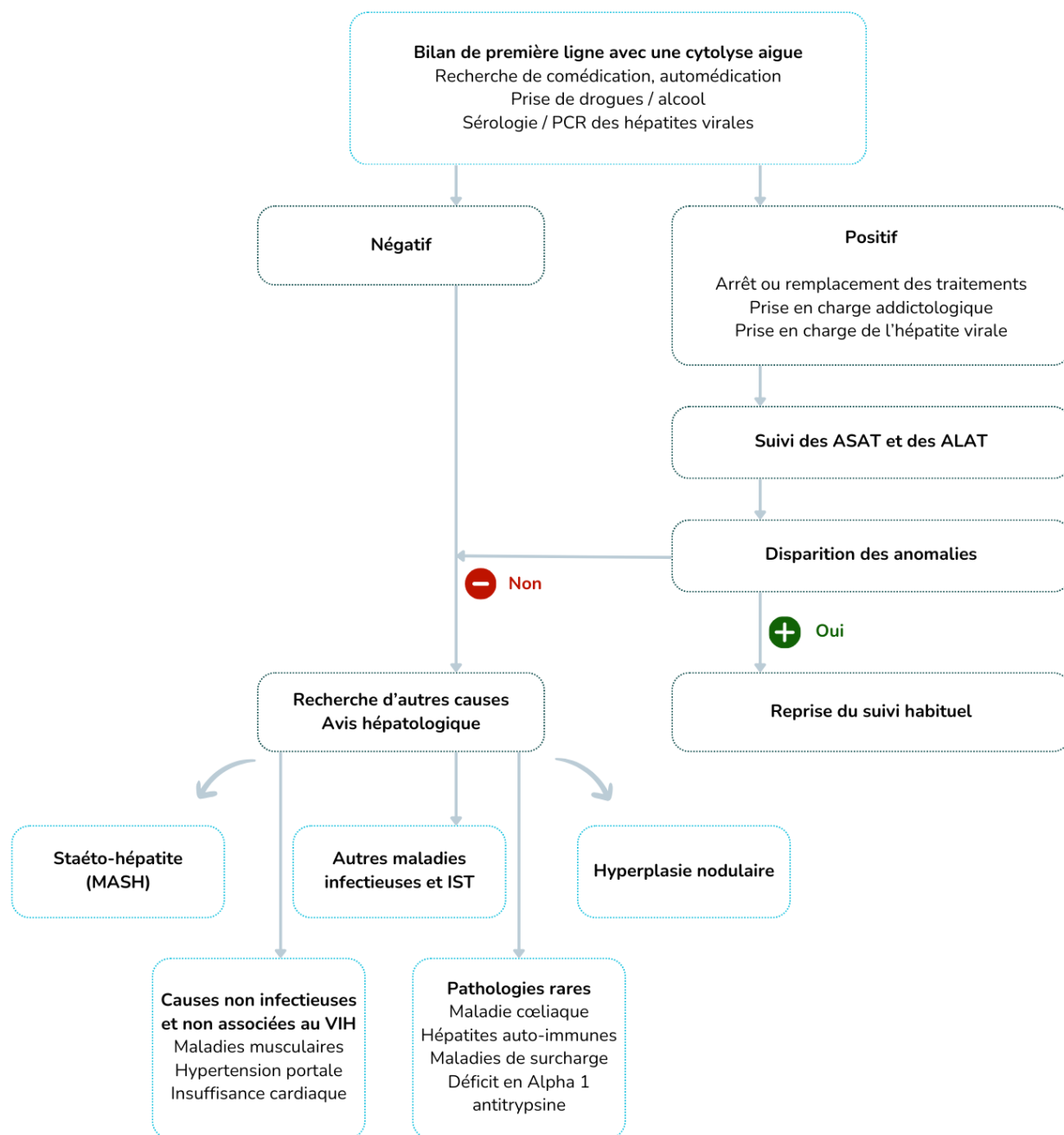


Figure 4: Prise en charge d'une découverte d'élévation des transaminases (d'après EACS 2022)

6.3. Quelles sont les complications hépatiques des antirétroviraux ?

Les anomalies du bilan hépatique sous traitement ARV étaient fréquentes avant l'avènement des molécules de dernière génération ; elles peuvent encore persister de nos jours avec une moindre fréquence et peuvent toujours apparaître à distance de l'introduction du traitement.

6.3.1. Atteinte hépatique précoce

Le mécanisme physiopathologique est le plus souvent de type immuno-allergique et se retrouve surtout pour la catégorie des INTI et INNTI.

Pour la NVP et l'ABC, l'atteinte hépatique peut être associée à une fièvre et des signes cutanés parfois sévères, imposant l'arrêt du traitement. Pour l'ABC, le facteur prédisposant est la présence de l'allèle HLA B*5701.

- **Concernant les INNTI**, la NVP a entraîné des hépatites fulminantes de manière rare mais justifiant une surveillance rapprochée après son introduction.
Les essais de phase III ont mis en évidence des cytolyses hépatiques chez moins de 2% des patients traités par RPV ou DOR et moins de 3% chez les personnes traitées par EFV entraînant rarement un arrêt de traitement ^[274, 275].
- **La toxicité hépatique précoce des INI est très rare.** Une élévation des transaminases était notée dans moins de 1,5 % des cas dans les essais évaluant le RAL ^[276]. Pour le DTG, un événement indésirable grave de cause hépatique était relevé chez deux patients parmi les 1 441 traités dans une étude de phase III ^[277]. Pour le BIC, une cytolysse modérée à sévère était mise en évidence dans environ 2% des cas dans les études de switch et chez le patient naïf de traitement, en prenant en compte des hépatites virales intercurrentes. Enfin, l'essai évaluant le BIC contre le DTG montrait une augmentation des transaminases équivalente dans les deux bras à 2% des patients traités ^[278, 279].
- Les essais de phase III impliquant le CAB-LP associé à la RPV-LP ont mis en évidence des cytolyses modérées à sévères dans moins de 3% des cas, majoritairement associées à des infections intercurrentes ^[280].

La cholestase est inconstamment associée à ces anomalies attribuables aux traitements. Les facteurs associés le plus souvent retrouvés sont l'existence d'une co-infection VHC ou VHB, une consommation excessive d'alcool, le sexe féminin, l'âge, la durée d'exposition aux ARV et l'augmentation rapide des CD4 dans les premières semaines de traitement.

Enfin, rappelons que chez les patients présentant une immunodépression profonde, une cytolysse peut entrer dans le cadre d'un syndrome de reconstitution immunitaire et peut apparaître dans les semaines suivant l'introduction du traitement quel qu'il soit. A plus long terme, il semble que les facteurs prédisposant à la cytolysse hépatique mettent au second plan l'action directe des ARV au profit des infections intercurrentes, de la prise de toxiques et de plus en plus souvent, de la stéatose hépatique.

Les cytolyses survenant à la suite de l'instauration d'un traitement sont devenues rares et sont souvent associées à un autre événement intercurrent.

En pratique, en cas d'anomalies précoces du bilan hépatique et/ou de symptômes associés à l'atteinte hépatique, **des signes de gravité doivent être recherchés, conduisant à l'arrêt des ARV si aucune autre cause n'est suspectée :**

- Signes d'hypersensibilité ;
- Ictère à bilirubine conjuguée ;
- Insuffisance hépatocellulaire avec une baisse du taux de prothrombine et du facteur V ;
- Et/ou augmentation des transaminases supérieure à 5 fois la normale ;
- Ou en cas de persistance d'une cytolysse inexpliquée < 5 fois la normale au-delà de 3 mois.

6.3.2. Anomalies tardives et chroniques du bilan hépatique : stéatose et stéatohépatite (MASH : *metabolic-associated steatohepatitis*)

En cours de traitement, l'incidence globale d'une cytolysé est faible. Dans une étude de cohorte chez des PVVIH suivis entre 2009 et 2017 une incidence de moins d'un événement pour 100 patients-année était relevée ^[281].

Le risque de cytolysé était moins élevé en cas de traitement par INI comparé aux INNTI, et plus particulièrement pour le RAL. Les facteurs de risques de cytolysé étaient les co-infections VHB et/ou VHC, le mode de contamination homosexuel et une charge virale ARN VIH mal contrôlée.

L'utilisation de molécules moins hépatotoxiques met aujourd'hui la cause médicamenteuse directe des atteintes hépatiques chroniques au second plan chez les PVVIH. Les ARV peuvent cependant être co-responsables de stéatose ou de stéatohépatite mais ce phénomène est à réévaluer avec la diminution de l'usage des IP et l'augmentation de l'usage des INI favorisant la prise de poids.

En population générale, environ 1 français sur 5 présente une stéatose hépatique et 220 000 d'entre-eux présenteraient une forme avancée inflammatoire (stéatohépatite) et/ou fibrosante.

Chez les PVVIH mono-infectées, la prévalence de la stéatose varie, selon les études, entre 13 et 65% pour la stéatose hépatique et la stéatohépatite serait 2 fois plus fréquente que chez les personnes non infectées par le VIH ^[282-284]. Près de la moitié des PVVIH présentant une élévation inexpliquée des transaminases auraient une stéatose hépatique. Un quart des stéatoses hépatiques seraient associées à une fibrose avancée ^[285].

La stéatose et la stéatohépatite sont multifactorielles, avec comme principaux facteurs de risques le surpoids et l'obésité et les autres facteurs de risques métaboliques (diabète, dyslipidémie, HTA). Cependant, seule une personne obèse sur 2 présentera une stéatose hépatique, rendant complexe la stratégie de dépistage sur ce seul élément. Chez les PVVIH, le diabète semble être un facteur de risque majeur de fibrose avancée ($\geq F3$) ^[283].

Certains ARV sont également impliqués par le biais d'une toxicité mitochondriale, des perturbations induites du métabolisme glucido-lipidique et de la survenue d'un syndrome métabolique. Les infections virales chroniques sont également des éléments favorisant la stéatose hépatique.

La recherche d'une stéatose par échographie, peu sensible, permet de dépister des stéatoses touchant plus de 30% du parenchyme hépatique. L'IRM est un examen plus sensible. Les tests non invasifs pour le diagnostic spécifique de NASH peuvent être utilisés et semblent trouver leur place dans la démarche diagnostique afin d'éviter des examens inutiles ^[286]. Les tests sanguins, comme le FIB-4 (<http://medicalcul.free.fr/fib4.html>) ou le NAFLD Fibrosis score (NFS) (<http://medicalcul.free.fr/naflld.html>) qui associent des paramètres sanguins simples (transaminases, plaquettes) et qui peuvent être calculés gratuitement, sont de plus en plus utilisés dans les études réalisées chez les PVVIH. Ce type de test non-invasif permet d'éliminer la présence de la fibrose hépatique chez une grande partie des patients ne présentant pas de co-infections (>90%). Lorsqu'ils sont positifs, ils permettent d'orienter le patient vers une évaluation plus spécifique incluant un test sanguin spécialisé (ex : FibroMètre®, FibroTest®) et/ou une mesure de la dureté du foie avec un appareil d'élastométrie (ex : FibroScan®). La ponction biopsie hépatique permet de porter le diagnostic

de NASH et d'en évaluer la sévérité et sera discutée avec l'hépatologue. La figure 5 décrit la prise en charge possible.

Dépistage de la maladie stéatosique du foie

La recherche d'une stéatose est recommandée à l'aide d'une échographie hépatique chez les patients présentant une obésité, un syndrome métabolique, ou une élévation inexpliquée des transaminases.

En cas d'argument en faveur d'une stéatose hépatique, un test sanguin simple peut être proposé (FIB-4 ou le NAFLD Fibrosis score (NFS)), permettant d'éliminer une fibrose associée.

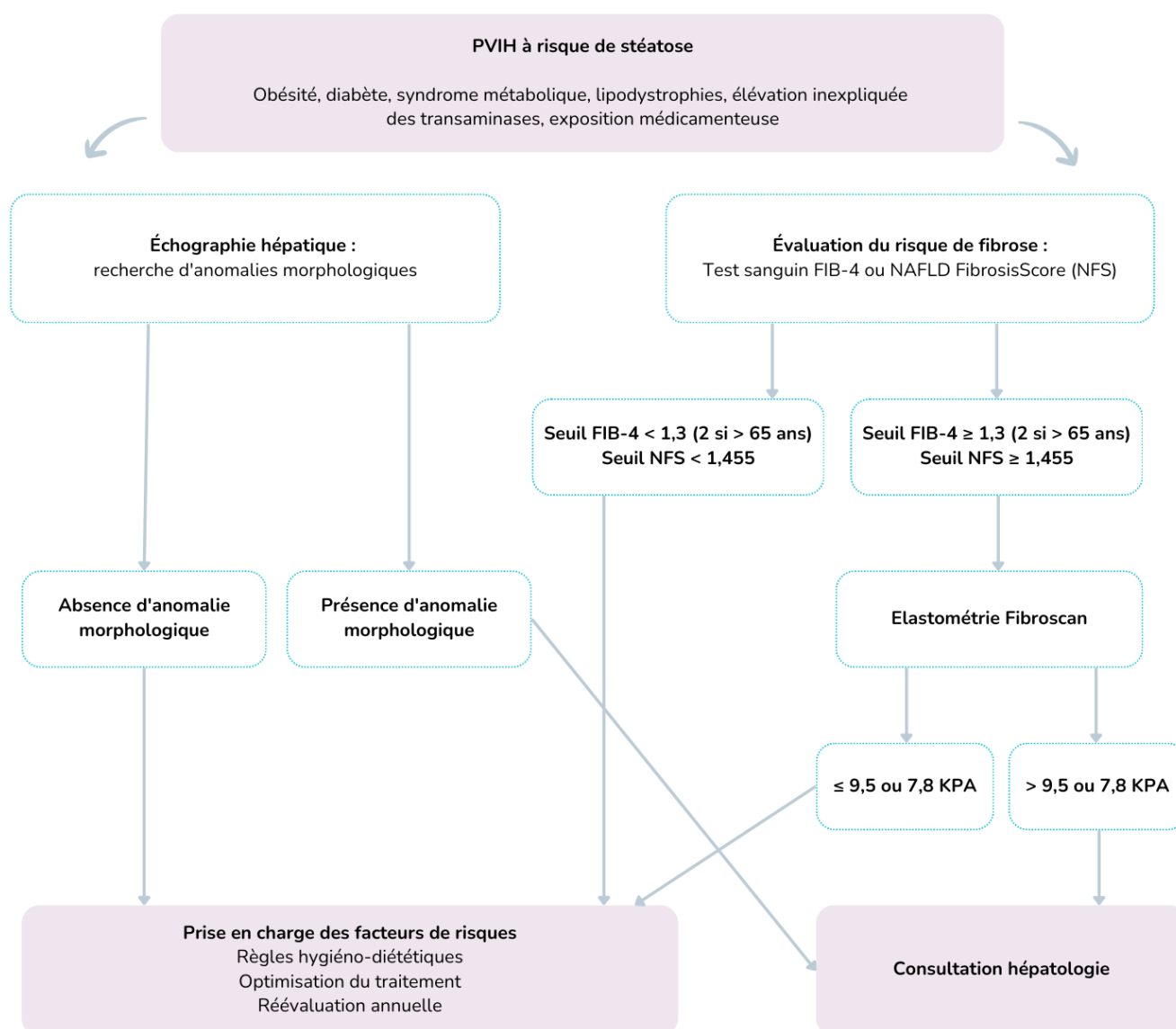


Figure 5: Procédure diagnostique en cas de suspicion de stéatose hépatique (d'après EACS 2023).

FIB-4 : <http://medicalcul.free.fr/fib4.html>

NAFLD Fibrosis score (NFS) : <http://medicalcul.free.fr/naflid.html>

Quand dépister une stéatose ?

La fréquence de réalisation du dépistage reste discutée. Sa réalisation à la suite d'une découverte d'un diabète (pour laquelle une imagerie hépatique est recommandée) ou à la suite de l'apparition d'une cytolysse persistante semble faire consensus. Une prise de poids rapide dans le cadre d'un syndrome métabolique peut également faire proposer un nouveau dépistage.

En présence d'une stéatose hépatique, les diagnostics différentiels doivent être recherchés (hépatite virale chronique, éthyisme chronique, hémochromatose, hépatite auto-immunes, atteintes médicamenteuses...).

Sur le plan thérapeutique, cette pathologie étant au moins partiellement réversible, elle nécessite une prise en charge adaptée. Une perte de poids de 10% permet la régression de 90% des stéatoses hépatiques.

La modification des traitements ARV pour des molécules qui seraient moins associées à un risque métabolique et/ou à une prise de poids doit être évoquée mais ne repose pour l'heure sur aucune évidence.

La discussion du diagnostic et de la prise en charge d'une stéatohépatite doit être réalisée conjointement avec un hépatologue et selon la sévérité de l'hépatopathie.

La prise en charge thérapeutique est essentiellement hygiéno-diététique associant une modification du régime et l'introduction progressive de l'exercice physique. L'arrêt de l'alcool et des produits hépatotoxiques sont également recommandés.

La prise en charge des pathologies constituant le syndrome métabolique doit également être optimale.

De nombreuses molécules sont aujourd'hui à l'étude pour réduire la MASH en population générale et chez les PVVIH (resmetiron, licogliflozin, semaglutide...). Dans un essai de phase 2, une injection hebdomadaire de semaglutide s'est montrée sûre et a permis de réduire la quantité de triglycérides intrahépatiques de 31% chez les PVVIH avec une MASH (Lake JE, et al. CROI 2024, Abst. 159).

Leur impact à long terme sur des données cliniques permettra de les positionner dans la stratégie thérapeutique, le cas échéant.

6.3.3. Maladie vasculaire du foie et VIH

L'hyperplasie nodulaire régénérative est une entité anatomopathologique rare dont les mécanismes physiopathologiques restent mal définis. Elle est considérée comme une maladie vasculaire du foie à l'origine de troubles de perfusion hépatique. Certains territoires mal perfusés s'atrophient au profit de territoires normalement perfusés, sièges d'une régénération nodulaire hépatique. Ces anomalies de perfusion sont dues chez le PVVIH à des troubles acquis de la coagulation entraînant une thrombose des veinules portales et correspondant à une entité appelée HIVOP (veinopathie oblitérante portale liée au VIH). Les facteurs favorisants sont la durée du traitement par ARV, la prise antérieure de didanosine et des affections inflammatoires diverses.

Le diagnostic est évoqué sur l'association thrombopénie et cholestase anictérique, sur la présence d'une hypertension portale sans insuffisance hépatocellulaire et sur un taux de protéine S abaissé

comparativement au taux de protéine C. Le diagnostic est affirmé sur la biopsie du foie, mais il peut être difficile en cas de co-infection associée. Le traitement repose sur l'utilisation des anticoagulants et les traitements de l'hypertension portale (bêtabloquants non cardiosélectifs, ligature des varices œsophagiennes voire pose de TIPS).

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

- Dans tous les cas, de considérer l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire incluant un hépatologue ;
- De rechercher une hépatite virale A ou B ou C si absence de séroprotection ; ou une réactivation de l'hépatite B chez une PVVIH exposée à une immunosuppression ; ou une surinfection delta chez les PVVIH avec Ag HBs positifs ; ou une hépatite E chronique si immunodépression ; de réaliser une sérologie syphylis ;
- D'écarter une cause toxique (alcool, drogues, médicaments, plantes) ;
- De vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse ;
- de vérifier l'hépatotoxicité potentiellement majorée des ARV ;
- De rechercher des arguments indirects en faveur d'une MASH ;
- D'éliminer une hépatite auto-immune ou de surcharge (fer, cuivre) ;
- De demander une ponction biopsie hépatique après concertation avec un hépatologue en l'absence de cause évidente et/ou en cas de nécessité pour le suivi.

6.4. Surveillance du bilan hépatique

En l'absence de pathologie hépatique ou d'événement intercurrent, l'exploration biologique hépatique est à réaliser une fois par an chez les PVVIH. Ces explorations doivent comporter : ASAT, ALAT et GGT. La recherche de cholestase ou d'élévation de la bilirubinémie n'est pas systématique et est à réaliser selon la situation clinique et/ou en cas d'anomalie des 3 précédents marqueurs biologiques.

Un bilan annuel hépatique doit être proposé à toutes les PVVIH (ASAT, ALAT, GGT)

Des bilans plus fréquents peuvent être réalisés, principalement en cas de :

- Changement de traitements : à réaliser dans les 3 mois suivant la modification thérapeutique ;
- Pathologies hépatiques chroniques ;
- IST ;
- Introduction de traitements hépatotoxiques.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA MORBIDITE HEPATIQUE AU COURS DE L'INFECTION VIH

75. Outre la cause iatrogène liée aux ARV, la prise en charge d'une découverte d'une anomalie hépatique et notamment d'une élévation des transaminases doit faire rechercher une cause médicamenteuse autre, une prise médicamenteuse masquée ou de l'auto-médication. La recherche de consommation de toxique dont l'alcool, et une recherche d'infection virale aiguë doivent être réalisées également en première intention (figure 4). (AE)

Les examens de première intention et en l'absence de cause clinique évidente et transitoire comportent : NFS, TP, GGT, Phosphatases alcaline, bilirubine directe et indirecte, sérologies des infections virales en l'absence d'immunité (IgM VHA, Ag HBs, Ac anti-HBc, sérologie VHC ou PCR VHC si sérologie positive connue, IgM VHE +/- PCR VHE), sérologie syphilis.

Quelle que soit la cause, un contrôle de la cytolysse sera à réaliser.

76. En pratique, en cas d'anomalies précoces du bilan hépatique et/ou de symptômes associés à l'atteinte hépatique, des signes de gravité doivent être recherchés, conduisant à l'arrêt des ARV si aucune autre cause n'est suspectée : (AE)

- Signes d'hypersensibilité ;
- Ictère à bilirubine conjuguée ;
- Insuffisance hépatocellulaire avec une baisse du taux de prothrombine et du facteur V
- Et/ou augmentation des transaminases supérieure à 5 fois la normale ;
- Ou en cas de persistance d'une cytolysse inexpliquée < 5 fois la normale au-delà de 3 mois.

77. Dépistage de la maladie stéatosique du foie (figure 5) :

La recherche d'une stéatose est recommandée à l'aide d'une échographie hépatique chez les patients présentant une obésité, un syndrome métabolique, ou une élévation inexpliquée des transaminases.

En cas d'argument en faveur d'une stéatose hépatique, un test sanguin simple peut être proposé (FIB-4 ou le NAFLD Fibrosis score (NFS)), permettant d'éliminer une fibrose associée. (Grade B)

78. Quand dépister une stéatose ?

La fréquence de réalisation du dépistage reste discutée. Sa réalisation à la suite d'une découverte d'un diabète (pour laquelle une imagerie hépatique est recommandée) ou à la suite de l'apparition d'une cytolysse persistante semble faire consensus. Une prise de poids rapide dans le cadre d'un syndrome métabolique peut également faire proposer un nouveau dépistage. (AE)

79. La modification des traitements ARV pour des molécules qui seraient moins associées à un risque métabolique et/ou à une prise de poids doit être évoquée mais ne repose pour l'heure sur aucune évidence. (AE)

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

- dans tous les cas, de considérer l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire incluant un hépatologue ;
- de rechercher une hépatite virale A ou B ou C si absence de séroprotection ; ou une réactivation de l'hépatite B chez une PVVIH exposée à une immunosuppression ; ou une surinfection delta chez les PVVIH avec Ag HBs positif ; ou une hépatite E chronique si immunodépression ; de réaliser une sérologie syphylis ;
- d'écarter une cause toxique (alcool, drogues, médicaments, plantes) ;
- de vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse ;
- de vérifier l'hépatotoxicité potentiellement majorée des ARV ;
- de rechercher des arguments indirects en faveur d'une MASH ;
- d'éliminer une hépatite auto-immune ou de surcharge (fer, cuivre) ;
- de demander une ponction biopsie hépatique après concertation avec un hépatologue en l'absence de cause évidente et/ou en cas de nécessité pour le suivi.

81. Un bilan annuel hépatique doit être proposé à toutes les PVVIH (ASAT, ALAT, GGT) (AE)

Des bilans plus fréquents peuvent être réalisés, principalement en cas de :

- changements de traitements : à réaliser dans les 3 mois suivant la modification thérapeutique ;
- pathologies hépatiques chroniques ;
- IST ;
- Introduction de traitements hépatotoxiques.

7. Troubles psychiatriques

7.1. Données épidémiologiques

Les troubles psychiatriques constituent une des plus importantes comorbidités dans l'infection par le VIH.

Les retentissements de la dépression, des troubles anxieux et de la suicidalité sont considérables, tout d'abord en termes de souffrance pour la personne mais également sur le plan sociétal et économique.

Les PVVIH présentent plus fréquemment des troubles psychiques que la population générale. Dans un registre anglais, les PVVIH avaient un risque de maladie mentale accru de 63% par rapport à la population générale ^[287]. Dans la cohorte américaine HOPS en 2018, la prévalence de comorbidités psychiatriques était de 54,8%, incluant des symptômes dépressifs (44,2%), une anxiété (28,0%), des troubles bipolaires (10,4%), ou une psychose (plus rare, 3%) ^[288]. Dans une collaboration de cohortes nord-américaine (NA-ACCORD), et portant sur 122 896 PVVIH, une atteinte de la santé mentale était relevée chez 55% d'entre elles, incluant une dépression chez 39%, une anxiété chez 28%, une maladie bipolaire chez 10% et une schizophrénie chez 5% ^[289].

En France, les données récentes de l'étude QualiV de la cohorte ANRS CO3 Nouvelle-Aquitaine montrent une prévalence de la dépression mesurée par le PHQ8 à 20,8% chez les hommes et 22,5% chez les femmes, qui diminue à environ 15% dans la population des plus de 60 ans. Cette prévalence est 3 à 5 fois supérieure à celle de la population générale et est associée à un âge jeune, à la douleur physique, aux conditions sociales et à la perception de stigmatisation ^[290].

Dans l'étude française HAND, la prévalence de symptômes dépressifs (évalués par un score CES-D ≥ 17) était de 32% versus 18% dans une population entre 55 et 70 ans appariée sur l'âge, le sexe et le degré d'étude de la cohorte CONSTANCES ^[291].

L'existence d'une anxiété ou d'une dépression sont étroitement associées à une altération de la qualité de vie des PVVIH ^[292].

En dehors des conduites addictives (traitées par ailleurs), les autres troubles fréquemment observés sont les troubles de stress post-traumatiques (TSPT) (jusqu'à 28% dans une méta-analyse de données internationales ^[293]) et les troubles paniques.

Les symptômes psychotiques sont plus rares mais atteignent 12% dans un registre canadien. Ils doivent faire rechercher une addiction aux produits stupéfiants ou une maladie du système nerveux central associée, liée ou non à l'infection par le VIH en fonction du niveau d'immunodépression, et sont associés à un excès de mortalité ^[294].

Enfin, il semble nécessaire de rappeler la nécessité de vérifier le statut VIH chez les patients hospitalisés pour un motif psychiatrique ^[295].

Les étiologies de ces troubles sont complexes et intriquées, d'une part réactionnelles à l'impact du diagnostic, à ses conséquences sociales, au poids du traitement, à sa toxicité éventuelle, aux addictions et enfin à de possibles atteintes organiques cérébrales.

Les troubles psychiatriques ont de lourdes conséquences sur la qualité de vie, l'observance (oubli des prises de traitements, des consultations...) et peuvent provoquer une consommation plus fréquente de substances (licites ou illicites) telles l'alcool ou des substances psychoactives (dont les psychotropes). On constate également une augmentation des prises de risques et un retentissement sur la sexualité.

Ces troubles ont par ailleurs des répercussions sur la vie affective, familiale, sociale et professionnelle, avec une altération des capacités de travail. Enfin ils peuvent majorer les risques de discrimination à l'égard du patient (les troubles mentaux sont très stigmatisés) et augmenter l'isolement et/ou la précarité.

Enfin, les conséquences en terme de risque de suicide sont conséquentes : Le risque de décès par suicide est 100 fois plus élevé chez les PVVIH que dans la population générale ^[296].

L'évaluation du risque de suicide doit être priorisée chez les PVVIH affectés de troubles psychiatriques.

7.2. Quelle est la clinique des maladies psychiatriques les plus fréquentes au cours de l'infection par le VIH ?

7.2.1. Dépression

La dépression est classée par l'OMS comme l'une des principales causes d'incapacité dans le monde et elle contribue largement à la charge mondiale de morbidité.

La dépression est caractérisée par une tristesse persistante et une perte d'intérêt dans des activités que l'on apprécie habituellement, durant 14 jours ou plus, une perte d'énergie et d'appétit; un sommeil perturbé; une anxiété; une concentration réduite; éventuellement une agitation. Le patient peut ressentir des sentiments d'inutilité, de culpabilité ou de désespoir, des pensées d'automutilation ou des idées suicidaires.

7.2.2. Troubles anxieux

Les troubles anxieux sont caractérisés par des sentiments d'anxiété et de peur. Ils regroupent le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble panique, les phobies, le trouble d'anxiété sociale, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et les TSTP.

Comme pour la dépression, les symptômes peuvent aller de « légers » à « graves ». La durée des symptômes dont souffrent généralement les personnes atteintes de troubles anxieux en fait un trouble chronique plutôt qu'épisodique.

La sémiologie comprend des troubles somatoformes (sécheresse de la bouche, sensations de tension interne, de « souffle coupé », impression d'étouffement, paresthésies, éruptions dermatologiques), mais également des symptômes allant de difficultés de concentration à l'idée de mort imminente. Certains symptômes évoquent des pathologies cardiaques (douleur ou gêne thoracique), gastriques

(diarrhées, vomissements, nausées ou gênes abdominales), neurologiques (sensations de vertige, d'instabilité, de tête vide, tremblements, impression d'évanouissement) ou encore psychiatriques (déréalisation ou dépersonnalisation).

7.2.3. Autres troubles

Les troubles psychotiques sont plus rares. Ils peuvent se manifester par des interprétations délirantes, des éléments de persécution, des hallucinations acoustico-verbales et justifient un avis spécialisé d'autant plus rapide que l'adhésion aux éléments délirants est importante, que ces idées sont menaçantes et associées à des troubles du comportement ou une anxiété importante.

7.3. Comment dépister les troubles anxieux et dépressifs ?

L'essentiel du diagnostic va se faire au décours de l'entretien, c'est une clinique de la parole. Pendant la consultation, on recherche la sémiologie classique des troubles psychiatriques : tristesse de l'humeur, péjoration de l'avenir, troubles de la concentration, exaltation, délire ou hallucinations, idées suicidaires...

Mais on recherche également :

- Les épisodes antérieurs : prises en charges, éventuelles hospitalisations, traitements, tentatives de suicide ;
- Les prises de toxiques, les addictions ;
- Les signes associés : troubles de la libido, de l'appétit, du sommeil.

La prise de substances psychostimulantes peut masquer un état dépressif et certains produits atténuent l'anxiété. Les troubles du sommeil peuvent être présents dans tous les troubles psychiatriques, hypersomnie dans la dépression, difficultés d'endormissement ou réveils nocturnes dans les troubles anxieux ou les états maniaques, cauchemars dans les TSTP.

Les critères qui doivent orienter le diagnostic sont contextuels, en particulier les changements, d'humeur ou de comportement à l'origine d'une altération du fonctionnement quotidien. Les événements de vie négatifs, une annonce brutale de séropositivité, les voyages migratoires émaillés de violences, doivent faire rechercher des troubles de stress post-traumatiques.

Le dépistage des troubles dépressifs et anxieux et du risque suicidaire peut reposer sur des outils simples.

- **Le questionnaire PHQ9** (voir annexe 1) comporte ainsi une dizaine d'items à compléter par le clinicien avec le patient. Un score PHQ-9 de ≥ 10 s'est avéré avoir une excellente sensibilité et spécificité pour détecter toute gravité de dépression (respectivement, 78% et 96%) et de dépression majeure (respectivement, 91% et 89%) ^[297].
- **L'auto-questionnaire de l'échelle CES-D** (voir annexe 2) peut être renseigné par la personne seule (score seuil de diagnostic de dépression de 17 pour les femmes et 23 pour les hommes) ^[298].
- **L'échelle HAD** (voir annexe 3) est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété

(total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21) ^[299].

La présence de troubles cognitifs peut découler du processus dépressif mais aussi être révélateur d'une atteinte du SNC liée au VIH. Le test Montreal Cognitive Assessment (MoCA, www.mocatest.org) (voir annexe 4) peut alors être utile pour dépister un TNC associé qui justifiera un bilan étiologique, le cas échéant.

7.4. Quelle prise en charge pour les troubles anxieux et dépressifs ?

7.4.1. Mesures générales et d'accompagnement

La prise en charge des troubles psychiatriques doit respecter un certains nombres d'étapes.

- **La mise en évidence de symptômes dépressifs doit faire éliminer un trouble organique :**
 - lipodystrophie ;
 - hypothyroïdie hypogonadisme, insuffisance surrénale ;
 - carence en B12 ;
 - troubles cognitifs, AVC, démence débutante ;
 - origine toxique ou médicamenteuse (addictions, neuroleptiques, opioïdes...).
- **Les mesures générales doivent être systématiquement proposées :**
 - respecter le rythme nycthéral ;
 - pratiquer une activité physique régulière ;
 - éviter la consommation d'alcool et autres substances toxiques ;
 - encourager une activité sociale régulière ;
 - poursuivre les activités habituellement intéressantes ou plaisantes.
- **Un soutien psychologique doit être proposé.** Une prise en charge par un(e) psychologue est possible dans un certain nombre de services hospitaliers dans le cadre du parcours de soins coordonnés. Une prise en charge est également possible chez un(e) psychologue conventionné(e) avec l'assurance maladie exerçant en libéral, centre de santé ou maison de santé. La liste des psychologues remplissant ces conditions est consultable en ligne sur le site Ameli.

Concernant cette prise en charge, le patient paye directement le psychologue après chaque séance ou à la fin de plusieurs séances (selon le choix du psychologue) : 40 € pour la 1^{ère} séance (entretien d'évaluation) puis 30 € pour chacune des séances de suivi (7 au maximum). L'Assurance Maladie prend en charge 60% du coût des séances, c'est-à-dire 24 € pour la 1^{ère} séance et 18 € pour les suivantes et la mutuelle ou assurance complémentaire, dans le cadre des contrats de complémentaire santé responsable, finance à hauteur de 40% le coût des séances. Ce dispositif mérite d'être renforcé et mieux valorisé.

La sécurité sociale prend aussi en charge des séances chez le psychologue assurées par le centre médico-psychologique (CMP).

- **Certains ARV (INNTI, INI) ont été associés à la survenue d'épisodes dépressifs.**

Dans la cohorte Dat'AIDS, le taux d'arrêt des INI pour symptôme psychiatrique était de 1,9%
^[15] Une étude observationnelle récente des données de pharmacovigilance de la base internationale OMS Vigibase, portant sur 124184 PVVIH sous ARV, dont 22661 sous INI,

montre que l'utilisation des INI est associée à un surrisque de dépression (pour tous les INI mais en particulier pour le DTG et le BIC) et de suicides (pour tous les INI mais en particulier pour le DTG) comparé aux autres classes d'ARV. Ces données de pharmacovigilance doivent conduire à la prudence dans la prescription des INI en cas de trouble préexistant, et faire envisager leur imputabilité en cas de survenue d'une symptomatologie psychiatrique, en particulier dans les premiers mois de traitement ^[302].

En fonction des critères d'imputabilité, notamment chronologiques, le clinicien pourra être conduit à proposer un remplacement par une autre molécule.

- Le remplacement de l'EFV par la RPV ou le DRV/r est ainsi associé à une amélioration de l'anxiété et de la qualité du sommeil mais l'impact sur les symptômes de dépression sont moins documentés ^[303, 304].
- La RPV et la DOR sont parfois également associés à des effets secondaires neuropsychiques (vertiges, rêves anormaux, insomnie, voire anxiété et dépression), mais à une fréquence moindre qu'avec l'EFV.
- Il y a peu de données pour proposer des stratégies validées par des essais cliniques et les situations devront être analysées au cas par cas.

7.4.2. Traitement à visée psychiatrique

Les troubles dépressifs et anxieux ne justifient pas tous un traitement médicamenteux ^[300].

Les critères qui doivent orienter vers la mise en route d'un traitement médicamenteux antidépresseur sont contextuels :

- Rupture brutale et récente dans le comportement ;
- Altération du fonctionnement quotidien ;
- Expression d'idées suicidaires ;
- Mais aussi demande du patient.

Un traitement antidépresseur est également indiqué dans les situations suivantes :

- Episodes dépressifs majeurs ;
- Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs ;
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie ;
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ;
- Trouble anxiété sociale ;
- Etat de stress post-traumatique (ESPT).

L'existence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'humeur plaide en faveur d'une vigilance accrue. La présence de troubles cognitifs peut découler du processus dépressif mais aussi être révélateur d'une atteinte du SNC liée au VIH. Un traitement antidépresseur d'épreuve peut aider à faire la part des choses.

L'administration d'un antidépresseur est associée à une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et à l'adhérence thérapeutique ^[304].

Les inhibiteurs de recapture de sérotonine (par exemple sertraline 50 mg/j ou paroxétine 20 mg/j en une prise par jour, en débutant à demi-dose) sont privilégiés en raison de leur bonne tolérance, de leur efficacité, ainsi que d'un métabolisme hépatique limité. Les interactions avec les ARV doivent néanmoins être vérifiées au cas par cas. Leurs effets ne sont attendus qu'après 10 à 15 jours de traitement. Une efficacité insuffisante peut conduire à augmenter les posologies. Des demi-doses d'antidépresseurs ne permettent pas de traiter correctement un patient et risquent de laisser supposer de manière erronée à l'inefficacité du traitement. A l'inverse, un surdosage de ces molécules peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc lequel peut être responsable d'une torsade de pointes, de tachycardie ventriculaire et de mort subite. La prudence est donc de mise lors de la prescription avec des ARV pouvant inhiber le CYP2C19 ou avec la RPV, connue pour le risque d'allongement du QTc. (Cf annexe « Pharmacologie » du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »)

Si un effet sédatif est recherché ou que coexistent des troubles du sommeil, une molécule comme la mirtazapine (15 mg le soir, à augmenter si besoin jusqu'à 45 mg le soir) peut être envisagée.

En cas d'anxiété importante, un traitement de courte durée par anxiolytique type bromazepam ou alprazolam peut être envisagé en attente de l'efficacité de l'antidépresseur mais en restant vigilant sur les risques d'installation rapide d'une dépendance. En cas de troubles du sommeil, l'alimémazine peut être instauré, en débutant à 5 gouttes le soir et en augmentant par paliers de 5 gouttes.

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

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

Certaines situations cliniques justifient un avis spécialisé :

- Echec d'un traitement bien conduit à posologie efficace pendant au moins 3 semaines avec persistance des troubles (insomnie rebelle, tristesse permanente, désinvestissement pour les activités habituelles) ;
- Verbalisation d'idées suicidaires insistantes, associées à un scénario suicidaire et/ou ne cédant pas au traitement ;
- Virage de l'humeur sur un mode hypomaniaque ou maniaque après introduction d'un antidépresseur ;
- Altération majeure du contact ou du comportement avec retrait important, apparition d'idées de culpabilité ou autoaccusations inadaptées, voire délirantes ;
- Et bien sûr, demande spontanée du patient d'être pris en charge sur un plan psychologique ou psychiatrique.

7.6. Symptômes d'allure psychotique

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

Une origine organique ou toxique doit cependant être éliminée, d'autant plus que des éléments confusionnels des hallucinations visuelles sont présents.

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

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES AU COURS DE L'INFECTION VIH

- 82.** Il est rappelé la nécessité de vérifier le statut VIH chez les patients hospitalisés pour un motif psychiatrique. (Grade B)
- 83.** L'évaluation du risque de suicide doit être priorisée chez les PVVIH affectées de troubles psychiatriques. (Grade A)
- 84.** Le dépistage des troubles dépressifs et anxieux et du risque suicidaire peut reposer sur des outils simples. (AE)
- Le questionnaire PHQ9 (voir annexe 1) comporte ainsi une dizaine d'items à compléter par le clinicien avec le patient. Un score PHQ-9 de ≥ 10 s'est avéré avoir une excellente sensibilité et spécificité pour détecter toute gravité de dépression (respectivement, 78% et 96%) et de dépression majeure (respectivement, 91% et 89%).
 - L'auto-questionnaire de l'échelle CES-D (voir annexe 2) peut être renseigné par la personne seule (score seuil de diagnostic de dépression de 17 pour les femmes et 23 pour les hommes).
 - L'échelle HAD (voir annexe 3) est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).
- 85.** Le test Montreal Cognitive Assessment (MoCA, www.mocatest.org, voir annexe 4) peut alors être utile pour dépister un TNC associé qui justifiera un bilan étiologique, le cas échéant. (AE)
- 86.** La prise en charge des troubles psychiatriques doit respecter un certains nombres d'étapes. (AE)

- La mise en évidence de symptômes dépressifs doit faire éliminer un trouble organique :
 - lipodystrophie ;
 - hypothyroïdie hypogonadisme, insuffisance surrénale ;
 - carence en B12 ;
 - troubles cognitifs, AVC, démence débutante ;
 - origine toxique ou médicamenteuse (addictions, neuroleptiques, opioïdes...).
- Les mesures générales doivent être systématiquement proposées :
 - respecter le rythme nyctéméral ;
 - pratiquer une activité physique régulière ;
 - éviter la consommation d'alcool et autres substances toxiques ;
 - encourager une activité sociale régulière ;
 - poursuivre les activités habituellement intéressantes ou plaisantes.
- Un soutien psychologique doit être proposé.
- Certains ARV (INNTI, INI) ont été associé à la survenue d'épisodes dépressifs.

Les données de pharmacovigilance doivent conduire à la prudence dans la prescription des INI en cas de terrain psychiatrique préexistant, et faire envisager leur imputabilité en cas de survenue d'une symptomatologie psychiatrique, en particulier dans les premiers mois de traitement.

Le remplacement de l'EFV par la RPV ou le DRV/r est ainsi associé à une amélioration de l'anxiété et de la qualité du sommeil mais l'impact sur les symptômes de dépression sont moins documentés.

La RPV et la DOR sont parfois également associées à des effets secondaires neuropsychiques (vertiges, rêves anormaux, insomnie, voire anxiété et dépression), mais à une fréquence moindre qu'avec l'EFV.

Il y a peu de donnée pour proposer des stratégies validées par des essais cliniques et les situations devront être analysées au cas par cas.

87. Les troubles dépressifs et anxieux ne justifient pas tous un traitement médicamenteux. (AE)

Les critères qui doivent orienter vers la mise en route d'un traitement médicamenteux antidépresseur sont contextuels :

- rupture brutale et récente dans le comportement ;
- altération du fonctionnement quotidien ;
- expression d'idées suicidaires ;
- mais aussi demande du patient.

Un traitement antidépresseur est également indiqué dans les situations suivantes :

- épisodes dépressifs majeurs ;
- prévention des récives d'épisodes dépressifs majeurs ;
- trouble panique, avec ou sans agoraphobie ;
- troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ;
- trouble d'anxiété sociale ;
- état de stress post-traumatique (ESPT).

- 88.** Les inhibiteurs de recapture de sérotonine (par exemple sertraline 50 mg/j ou paroxétine 20 mg/j en une prise par jour, en débutant à demi-dose) sont privilégiés en raison de leur bonne tolérance, de leur efficacité, ainsi que d'un métabolisme hépatique limité. (Grade A) Les interactions avec les ARV doivent néanmoins être vérifiées au cas par cas.
- 89.** Si un effet sédatif est recherché ou que coexistent des troubles du sommeil, une molécule comme la mirtazapine (15 mg le soir, à augmenter si besoin jusqu'à 45 mg le soir) peut être envisagée. (AE)
- 90.** En cas d'anxiété importante, un traitement de courte durée par anxiolytique type bromazepam ou alprazolam peut être envisagé en attente de l'efficacité de l'antidépresseur mais en restant vigilant sur les risques d'installation rapide d'une dépendance. (AE)
- 91.** Certaines situations cliniques justifient un avis spécialisé : (AE)
- Echec d'un traitement bien conduit à posologie efficace pendant au moins 3 semaines avec persistance des troubles (insomnie rebelle, tristesse permanente, désinvestissement pour les activités habituelles) ;
 - Verbalisation d'idées suicidaires insistantes, associées à un scénario suicidaire et/ou ne cédant pas au traitement ;
 - Virage de l'humeur sur un mode hypomaniaque ou maniaque après introduction d'un antidépresseur ;
 - Altération majeure du contact ou du comportement avec retrait important, apparition d'idées de culpabilité ou autoaccusations inadaptées, voire délirantes ;
 - Et bien sûr, demande spontanée du patient d'être pris en charge sur un plan psychologique ou psychiatrique.
- 92.** La présence de symptômes d'allure psychotique (interprétations délirantes, éléments de persécution, hallucinations acoustico-verbales) justifie un avis spécialisé d'autant plus rapide que l'adhésion aux éléments délirants est importante, que ces idées sont menaçantes et associées à des troubles du comportement ou une anxiété importante. (AE)

8. Addictions

8.1. Données épidémiologiques

Aux débuts de l'épidémie de SIDA, l'usage de drogues par voie intraveineuse était un des comportements les plus à risques de contamination par le VIH dans les pays développés et notamment en France. Grâce aux politiques de réduction des risques (échange de seringues, traitements de substitution aux opiacés...), ce mode de consommation a considérablement diminué dans notre pays jusqu'à sa récente résurgence dans l'univers du Chemsex [307]. Pour autant, la question des addictions ne se limite pas au seul domaine des drogues injectables.

L'addiction se définit par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement entraînant la poursuite de ce comportement en dépit de ses conséquences négatives.

Le dépistage et une proposition systématique de prise en charge des addictions doivent donc être effectués lors de la prise en charge initiale du patient et tout au long de son suivi.

En effet, les conduites addictives sont plus fréquentes chez les PVVIH qu'en population générale. Dans l'étude transversale nationale française VESPA datant de 2011, 27% des sujets traités par ARV (n=2 340) présentaient une consommation à risque d'alcool et 9,4% des épisodes réguliers d'alcoolisation massive (« binge drinking ») [308]. Ils étaient par ailleurs 3,6% à avoir consommé au cours des 12 derniers mois des opiacés, 14,1% des stimulants dont 4,4% de la cocaïne et 12,5% à avoir une consommation régulière de cannabis.

L'étude conduite dans la cohorte ANRS CO3 Aquivih NA entre 2018 et 2020 (n=660) montrait que 35,5% des PVVIH étaient des fumeurs actuels de tabac dont les deux tiers avaient une dépendance moyenne à très sévère ; parmi les 82,8% de consommateurs d'alcool, près de 40% avaient une consommation excessive ou à risque. Une consommation de cannabis dans l'année était retrouvée chez 20% des personnes et d'autres substances psychoactives illicites chez 12% d'entre elles (poppers, cocaïne, amphétamines, ecstasy, cathinones de synthèse...) [309]. Une pratique de CHEMSEX était retenue chez 10,5% des PVVIH de cet échantillon soit 21,7% des PVVIH HSH, ce qui est assez proche des prévalences retrouvées au plan international dans un contexte de rapide extension du phénomène [310], le slam de son côté restant à des niveaux de prévalence nettement plus faibles [5].

Les pratiques d'utilisation de drogues de synthèse (les « chems », « chemicals ») associant généralement des produits désinhibiteurs comme le GHB/GBL à des stimulants, essentiellement des cathinones, dans un contexte sexuel chez les HSH, sont regroupées sous le terme de Chemsex ou de Slam (qui signifie « claquer ») en cas d'injection intraveineuse. Le Chemsex se pratique en groupe pendant des sessions qui peuvent durer plusieurs jours. Les personnes se retrouvent grâce à des applications de rencontre HSH dont la plus répandue est Grindr dont près du tiers des 500 000 usagers disent avoir pratiqué le Chemsex. Ces pratiques volontairement désinhibées (le refus des préservatifs est fréquemment revendiqué) sont associées à des expositions aux risques de transmission des hépatites virales, du VIH ou d'autres IST mais aussi d'infections bactériennes et de parasitoses. Elles

peuvent s'accompagner dans certains cas de troubles psychiques ou d'évolution vers une addiction avec retrait social. Elles justifient des interventions ciblées de prévention, impliquant les communautés, principalement via les réseaux internet habituellement associés à ces pratiques (sites de recherche de partenaires, d'achat de produits) et éventuellement en milieu festif. Le recours rapide au traitement post-exposition (TPE) et à la prophylaxie pré exposition (PrEP) doivent être envisagés pour les partenaires connus et non infectés par le VIH (cf chapitres « Traitement préventif pré-exposition de l'infection VIH », « Traitement préventif post-exposition au VIH » et « Prévention et dépistage de l'infection VIH »).

Le risque est en effet très élevé : en 2011, sur les 3 010 nouvelles infections par le VIH retrouvées chez les HSH au Royaume-Uni, 1 296 provenaient de Londres dont 511 avaient été identifiées dans une seule clinique, spécialisée en « Chemsex »^[312]. L'étude de Halkitis^[313] visait à évaluer la relation temporelle entre la séroconversion VIH et la pratique du Chemsex chez 100 chemsexers et montrait que 58 d'entre eux étaient séropositifs pour le VIH. La plupart d'entre eux (65%) avaient commencé le Chemsex après leur séroconversion. Pour les autres, la séroconversion était survenue 8 ans en moyenne après le début de l'usage de drogues.

Les médecins impliqués dans le suivi des HSH vivant avec le VIH doivent donc être en capacité d'identifier ces pratiques et d'orienter la personne dans le dispositif habituel de prise en charge des conduites addictives.

8.2. Comment repérer et prendre en charge?

Le questionnement clinique peut être suffisant à la recherche de la durée, de la quantité, du retentissement de la consommation de la substance psychoactive (ou des substances psychoactives) car la polyconsommation est souvent la règle.

L'utilisation de questionnaires de consommation (AUDIT ou FACE pour l'alcool, Fagerström (voir annexe 5) pour le tabac, CAST pour le cannabis) doit être proposée, au mieux au cours du remplissage des Patients reported outcomes (PROs), de façon régulière tout au moins au cours du bilan annuel de synthèse.

La prise en charge peut dans un premier temps s'appuyer sur une stratégie de repérage précoce et intervention brève par le médecin telle que recommandée par la HAS^[314] : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte. (voir annexe 6)

- **Le repérage et l'évaluation du risque consistent en l'administration des questionnaires tels que décrits ci-dessus. L'intervention brève a pour but de :**
 - Restituer les résultats des questionnaires de consommation ;
 - Informer sur les risques concernant la consommation de substance ;
 - Evaluer avec le consommateur ses risques personnels et situationnels ;
 - Identifier les représentations et les attentes du consommateur ;
 - Echanger sur l'intérêt personnel de l'arrêt ou de la réduction de la consommation ;
 - Expliquer les méthodes utilisables pour réduire ou arrêter sa consommation ;
 - Proposer des objectifs et laisser le choix ;

- Evaluer la motivation, le bon moment et la confiance dans la réussite de la réduction ou de l'arrêt de la consommation ;
 - Donner la possibilité de réévaluer dans une autre consultation ;
 - Remettre une brochure ou orienter vers un site, une application, une association, un forum ([Drogues Info Service \(drogues-info-service.fr\)](https://drogues-info-service.fr) ; [Alcool Info Service \(alcool-info-service.fr\)](https://alcool-info-service.fr)) ;
 - D'orienter vers des patients experts en addictologie.
- **La phase d'accompagnement doit permettre de favoriser la réduction ou l'arrêt de consommation à long terme :**
- Elle soutient l'effort de réduction des risques de dommages physiques, psychiques ou sociaux, dans une relation partenariale de confiance et d'échange ;
 - Elle soutient l'abstinence ou la modération et renforce les autres conduites favorables à la santé (alimentation, exercice physique, etc.) ;
 - En cas de reprise de la consommation, de survenue de dommages ou d'addiction, une consultation de type entretien motivationnel (psychologue formé) ou le recours à une consultation d'addictologie sont proposées.

Les interventions visant à réduire les consommations de toxiques méritent par contre sans doute d'être adaptées au contexte d'usage. Chez les usagers et ex-usagers de drogues co-infectés, une prise en charge globale de difficultés médicales, sociales et psychologiques est à mettre en place.

Le repérage de l'addiction sexuelle peut-être proposé par le questionnaire PEACCE ^[315] ou de CARNES (voir annexe 7).

8.2.1. La problématique du tabac

La consommation de tabac chez les PVVIH (36% à plus de 50% selon les études) est supérieure à celle observée dans la population générale chiffrée à 31,9% en 2021 en France. Il existe un gradient social marqué du tabagisme avec un écart de 15 points entre les revenus les plus faibles et les plus élevés ^[316].

Le tabac est un facteur de risque majeur de nombreuses maladies (cardiovasculaires, ostéoporose, pneumopathies, bronchopathies chroniques et emphysème, insuffisances respiratoires chroniques, infections ORL) particulièrement prévalentes au cours de l'infection par le VIH, mais aussi de cancers (poumons, ORL, vessie) qui constituaient 12% des causes de décès des PVVIH dans l'étude Mortalité 2010 ^[317, 318]. Le risque de décès lié à la consommation de tabac est 2 fois plus important chez les PVVIH comparé à la population générale ^[319].

Il est estimé que la prévention du tabagisme pourrait éviter 24% des cancers non-SIDA et 37% des infarctus du myocarde ^[320].

La consommation de tabac chez les PVVIH constitue donc un problème essentiel dans la prise en charge de ces personnes et des mesures de soutien à l'arrêt de la consommation de tabac doivent être impérativement proposées régulièrement au cours du suivi.

En cas de tabagisme, le dépistage d'un épisode dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux associé doit être systématique.

Les patchs et formes orales (gommes, pastilles, comprimés, inhalateurs ou sprays buccaux) sont utilisables en tant que substitut nicotinique et ont montré leur efficacité en terme de stratégie de réduction des risque en population générale.

Le dosage proposé dépend du degré de dépendance à la nicotine et sera apprécié par le nombre de cigarettes consommées par jour, ou par le test de Fagerström (voir annexe 5). Des tables d'équivalence sont disponibles pour chaque spécialité.

La HAS préconise d'utiliser les patchs en combinaison avec les formes orales qui permettent de compenser les envies irrépressibles de fumer.

La durée du traitement est d'environ 3 mois mais peut varier en fonction de la réponse individuelle. Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament au-delà de 6 mois sans avis médical. Certains « ex-fumeurs » peuvent nécessiter une durée de traitement plus longue afin d'éviter la rechute.

Depuis le 1^{er} janvier 2019, les traitements par substituts nicotiniques (TSN) sont remboursés à 65% par l'Assurance Maladie.

Le ticket modérateur peut être pris en charge par la complémentaire santé. Le remboursement de ces traitements a été simplifié car il n'est plus soumis à un plafonnement annuel (150 € par an auparavant), et **les pharmacies peuvent désormais pratiquer la dispense d'avance de frais pour ces produits.**

Les médecins, les sages-femmes mais également les médecins du travail, les chirurgiens-dentistes, les infirmiers et les masseurs kinésithérapeutes peuvent les prescrire. Les substituts nicotiniques doivent être prescrits sur une ordonnance consacrée exclusivement à ces produits.

Il n'existe pas d'interaction entre les substituts nicotiniques et les ARV.

Les autres stratégies médicamenteuses possibles sont les suivantes :

- **Si le bupropion a une efficacité légèrement supérieure à celle du placebo** ^[321], sa prescription chez les PVVIH doit, en raison des interactions possibles avec les traitements ARV métabolisés par le cytochrome P450, faire adapter le traitement ARV.
- **Le tartrate de varénicline** est commercialisé sous le nom de Champix® en France. L'avantage de cette molécule chez les PVVIH est son absence d'interaction avec le cytochrome P450. L'essai INTERACTIV ANRS 144 évaluait la varénicline contre placebo chez les PVVIH tabagiques. Cet essai, avec une période de traitement de 12 semaines (de 0,5 mg une fois par jour jusqu'à 1 mg deux fois par jour de Varénicline) a permis de montrer un taux d'abstinence à 1 an plus important dans le bras varénicline (17,6%) que dans le bras placebo (7,2%) (P=0,02) ^[322]. La tolérance était similaire à celle du placebo. Comme dans la population générale, la varénicline constitue ainsi un outil disponible pour l'aide au sevrage tabagique. Toutefois, au 01 octobre 2024, la varénicline est en rupture durable suite à un rappel de lots et à la suspension de la distribution de ce médicament à titre de précaution en raison de la présence de N-nitroso-varénicline à un taux supérieur à la limite acceptable.

- **La cigarette électronique constitue aussi un outil de réduction des risques** lorsque le sevrage de nicotine n'est pas souhaité ou n'est pas possible mais elle prend aussi une place croissante dans les stratégies de sevrage. Si, en l'état actuel des connaissances, les médicaments et les TSN restent en effet les traitements à utiliser en première intention, il apparaît que les cigarettes électroniques ont aussi une bonne efficacité pour l'arrêt complet du tabac comme le suggère la revue Cochrane de 2021 ^[323].

Il est cependant nécessaire de conseiller aux sujets de prendre le temps de trouver la formule (dosage, goût, appareil) leur convenant afin de ne pas conclure prématurément à un échec. En fonction des choix et préférences des patients, il est ainsi possible d'associer TSN et cigarettes électroniques, alors même que le patient continue de fumer. Les dosages en nicotine seront à adapter en fonction de l'évolution de la consommation de tabac fumé pour parvenir sans inconfort à un sevrage total.

Les difficultés durables sont généralement liées aux facteurs psycho-sociaux souvent intriqués, liés au tabagisme et à l'infection par le VIH. En complément des thérapeutiques mises en œuvre en première intention, ceci nécessite une prise en charge à la fois globale et multidisciplinaire faisant intervenir si besoin un suivi spécialisé en tabacologie et une surveillance des troubles psychiatriques.

Les échecs du sevrage tabagique restent nombreux initialement mais les traitements actuels donnent de meilleures chances de succès et la probabilité de succès augmente avec le nombre de tentatives de sevrage. Il faut persévérer et cela finira par marcher.

8.2.2. Les autres addictions

Dans le domaine de l'addiction à l'alcool, des progrès ont été réalisés avec l'arrivée d'approches orientées vers une reprise de contrôle des consommations et non plus exclusivement vers une abstinence totale et définitive. Cela est plus en phase avec les demandes et attentes de bien des patients et peut être soutenu, en complément du suivi psychologique, par des médicaments tels que le baclofène, le nalméfène ou la naltrexone. Pour les patients qui ont un trouble addictif sévère, l'option abstinence est à privilégier.

Chez les sujets dépendants aux opiacés, les traitements de substitution constituent un facteur majeur de stabilisation, de prévention de transmission du VIH et des hépatites virales et d'amélioration de l'observance aux ARV. Il existe néanmoins d'importantes interactions ARV-méthadone à connaître. (cf annexe « Pharmacologie » du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »)

Pour l'addiction à la cocaïne, au crack, à la méthamphétamine ou aux cathinones de synthèse, aucun traitement pharmacologique n'a l'AMM. L'approche médicamenteuse est symptomatique et combinée aux entretiens motivationnels et aux thérapies cognitives et comportementales dans le cadre d'un suivi en addictologie. Des traitements pharmacologiques comme le topiramate, la N Acétyl Cystéine, le buprénorphine, le méthylphénidate LP sont expérimentés dans l'addiction à la cocaïne ^[324].

Dans le cadre d'une pratique de Chemsex, il faut systématiquement repérer et traiter une addiction sexuelle ou un trouble comportemental sexuel compulsif (CIM-11).

8.3. Vers qui orienter ?

Pour les personnes en situation d'addiction, les modes d'entrée dans la filière de prévention et soins en addictologie sont multiples.

Les structures de recours du dispositif médico-social sont les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), qui disposent également de Consultations jeunes consommateurs (CJC) pour les patients les plus jeunes.

Les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD) peuvent de leur côté accueillir des usagers qui ne sont pas encore dans une démarche de soins par rapport à leur addiction mais où ils vont pouvoir bénéficier d'un premier accompagnement avec notamment du matériel de réduction des risques de contamination infectieuse (matériels stériles, seringues, pipes à crack, etc.).

En milieu ambulatoire, la prise en charge initiale est assurée en premier lieu par le médecin généraliste qui peut orienter le patient dans le système de soins, en fonction des ressources et équipes disponibles (par exemple IDE Asalee dans les MSP/CPTS pour la prise en charge du tabagisme et des troubles de l'usage de l'alcool et du cannabis). Dans un 2^e temps, il s'agira de structures locales: CSAPA, CAARUD, etc.

En milieu hospitalier, il faudra recourir aux structures d'addictologie de niveau 1, 2 ou 3 (ELSA – Équipe de liaison et de soins en addictologie, CSAPA hospitaliers, hôpitaux de jour d'addictologie, unités d'hospitalisation MCO et/ou SSR).

Même si, en dehors de la question du CHEMSEX, la corrélation VIH/addiction semble moins évidente que par le passé, il ne faut absolument pas la négliger compte-tenu de son impact majeur sur la morbi-mortalité des PVVIH.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES ADDICTIONS AU COURS DE L'INFECTION VIH

- 93.** Le dépistage et une proposition systématique de prise en charge des addictions doivent donc être effectués lors de la prise en charge initiale du patient et tout au long de son suivi (voir annexes 5 à 7). (Grade A)
- 94.** L'utilisation de questionnaires de consommation (AUDIT ou FACE pour l'alcool, Fagerström pour le tabac (voir annexe 5), CAST pour le cannabis) doit être proposée, au mieux au cours du remplissage des PROs, de façon régulière tout au moins au cours du bilan annuel de synthèse. (AE)
- 95.** La prise en charge peut dans un premier temps s'appuyer sur une stratégie de repérage précoce et d'intervention brève par le médecin telle que recommandée par la HAS (AE) : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoc-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte (voir annexe 6).

- 96.** La consommation de tabac chez les PVVIH constitue donc un problème essentiel dans la prise en charge de ces personnes et des mesures de soutien à l'arrêt de la consommation de tabac doivent être impérativement proposées régulièrement au cours du suivi. (Grade A)
- 97.** En cas de tabagisme, le dépistage d'un syndrome dépressif associé doit être systématique. (AE)
- 98.** Les patches et formes orales (gommes, pastilles, comprimés, inhalateurs ou sprays buccaux) sont utilisables en tant que substitut nicotinique et ont montré leur efficacité en terme de stratégie de réduction des risques en population générale. (Grade A)
- 99.** Les autres stratégies médicamenteuses possibles sont les suivantes :
- Si le bupropion a une efficacité légèrement supérieure à celle du placebo, sa prescription chez les PVVIH doit, en raison des interactions possibles avec les traitements ARV métabolisés par le cytochrome P450, faire adapter le traitement ARV. (Grade A)
 - Le tartrate de varénicline a l'avantage de ne pas avoir d'interaction avec le cytochrome P450. Toutefois, au 01 octobre 2024, la varénicline est en rupture durable. (Grade A)
 - La cigarette électronique constitue aussi un outil de réduction des risques lorsque le sevrage de nicotine n'est pas souhaité ou n'est pas possible. (Grade A)
- 100.** Chez les sujets dépendants aux opiacés, les traitements de substitution constituent un facteur majeur de stabilisation, de prévention de transmission du VIH et des hépatites virales et d'amélioration de l'observance aux ARV. (Grade A) Il existe néanmoins d'importantes interactions ARV-méthadone à connaître (cf. annexe « Pharmacologie » du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »).
- 101.** Pour les personnes en situation d'addiction, les modes d'entrée dans la filière de prévention et soins en addictologie sont être multiples. (AE)
- Les structures de recours du dispositif médico-social sont les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), qui disposent également de Consultations jeunes consommateurs (CJC) pour les patients les plus jeunes.
- Les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD) peuvent de leur côté accueillir des usagers qui ne sont pas encore dans une démarche de soins par rapport à leur addiction mais où ils vont pouvoir bénéficier d'un premier accompagnement avec notamment du matériel de réduction des risques de contamination infectieuse (matériels stériles, seringues, pipes à crack, etc.).
- En milieu hospitalier, il faudra recourir aux structures d'addictologie de niveau 1, 2 ou 3 (ELSA – Équipe de liaison et de soins en addictologie, CSAPA hospitaliers, hôpitaux de jour d'addictologie, unités d'hospitalisation MCO et/ou SSR).

9. Le déclin cognitif

9.1. Quels sont les principaux éléments physiopathologiques des TNC chez les PVVIH ?

La survenue de troubles neurocognitifs (TNC) au cours de l'infection à VIH est connue depuis le début de l'épidémie. Le VIH est un virus neurotrope et atteint le système nerveux central dès les premiers jours de l'infection. La réplication virale, et son corollaire d'activation immunitaire chronique, est possible au sein des cellules microgliales.

Le mécanisme physiopathologique principal de l'encéphalopathie VIH est la conséquence directe ou indirecte d'une cascade inflammatoire, provoquée par la présence et la réplication active du virus dans l'environnement neuronal impliquant la microglie, et le trafic à travers la barrière hémato-encéphalique de virus libre, ainsi que d'une population monocyttaire chargée en virus. En 2022, cependant, les troubles neurocognitifs (TNC) chez les PVVIH sont d'origine multifactoriels impliquant divers facteurs, et notamment les comorbidités, communément sans lien direct avec l'infection à VIH. Si l'inflammation chronique secondaire joue potentiellement un rôle dans le déclin cognitif chez les PVVIH avec une maladie virale contrôlée, la fraction attribuable à l'infection VIH est beaucoup plus faible que dans l'encéphalopathie VIH à un stade avancé du SIDA.

Une étude transversale française récente a ainsi montré, chez des PVVIH de plus de 50 ans avec un bon contrôle viro-immunologique une atteinte plus fréquente des petits vaisseaux cérébraux, en lien avec l'âge, l'hypertension artérielle, et un nadir CD4 bas ^[325]. L'hypertension artérielle constitue un facteur contrôlable à considérer systématiquement dans le suivi des PVVIH.

9.2. Quelles classifications et quelle épidémiologie pour les TNC chez les PVVIH ?

La classification dénommée HAND (pour HIV-associated neurocognitive disorders), élaborée en 2007 selon les critères de Frascati, distingue trois niveaux de gravité croissante en fonction des résultats obtenus lors d'une évaluation neuropsychologique détaillée d'au moins 5 domaines neurocognitifs, et des conséquences dans les activités de la vie quotidienne ^[326] :

1. Déficit cognitif asymptomatique, (ou Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)) défini par une diminution de plus d'un écart type dans au moins deux domaines cognitifs, mais sans retentissement dans la vie quotidienne.
2. Trouble cognitif modéré, (ou Mild Neurocognitive Disorder (MND)), répondant aux mêmes critères que l'ANI, mais associé à un retentissement sur la vie quotidienne, sans pour autant remplir les critères de démence.
3. Démence associée au VIH, (ou HIV Associated Dementia (HAD)), définie par une diminution d'au moins 2 écarts types dans au moins deux domaines cognitifs, avec retentissement marqué sur la vie quotidienne.

Il faut rappeler que cette classification a été initialement définie pour la recherche, et que le stade asymptomatique n'a pas de visibilité en population générale. Aussi, le seuil faible d'une déviation standard par rapport aux normes standardisées est souvent critiqué, en raison de « sur » classement de personnes en ANI ou MND de façon erronée (faux positifs). D'autres classifications ont été proposées, plus strictes et réservées à la recherche ^[327], ou se rapprochant de ce qui est fait en population générale ^[328]. C'est en fait l'interprétation clinique des évaluations neurocognitives qui prime, et qui permet d'appréhender la présence, l'importance, et le profil du TNC en termes de facteurs contributifs, VIH ou non. Aussi, la persistance, la durée, et/ou l'aggravation des troubles objectivés sont primordiaux pour affirmer une baisse des performances en lien avec une organocité ou une cause persistante.

L'incidence des formes les plus sévères, en rapport historiquement avec le VIH dans le cadre d'une encéphalopathie, a drastiquement diminué chez les PVVIH traitées avec contrôle virologique ^[329], laissant place aux ANI et MND majoritairement. Cependant, les études s'accordent sur une prévalence des TNC mesurés par la classification de Frascati chez les PVVIH contrôlées virologiquement de 20 à 36% ^[330-332]. Cette prévalence de TNC était plus élevée chez les PVVIH vieillissantes de 55 à 70 ans qu'en population générale dans une étude française ^[332], après appariement sur l'âge, le genre et le niveau d'éducation (35,5% versus 24,2%). L'infection VIH, après ajustement sur des facteurs de confusion, était associée à la présence de TNC (OR 1,5, IC 95% 1,04, 2,16).

9.3. Quels sont les facteurs associés aux TNC chez les PVVIH ?

Aujourd'hui, si l'infection virale chronique par le VIH est identifiée comme un facteur associé au déclin cognitif, le fonctionnement cognitif des PVVIH est surtout affecté par la présence de comorbidités. On définit ainsi trois niveaux d'imputabilité des autres facteurs que le VIH, à rechercher systématiquement ^[326] :

1. importante : l'impact des autres facteurs est majeur ;
2. modéré : l'impact des autres facteurs est présent ;
3. et mineur : l'impact des autres facteurs est négligeable.

Ainsi, il est essentiel de rechercher systématiquement des facteurs contributifs aux TNC chez les PVVIH, qu'ils soient spécifiques ou non.

Facteurs contributifs aux TNC sont les facteurs incitant au dépistage opportuniste (table 1).

- âge du patient ;
- consommation de produits psychoactifs ;
- troubles psychiatriques ;
- antécédents de pathologie cérébrale et notamment les traumatismes crâniens, les infections opportunistes du SNC ;
- co-infection par le VHC ;
- diabète ;
- hypertension artérielle ;
- syndrome métabolique ;
- syndrome d'apnées du sommeil ;
- pathologies cérébrovasculaires ^[333, 334], dont la maladie des petits vaisseaux et les accidents vasculaires cérébraux ^[325, 335].

La présence de TNC est corrélée à l'existence d'un syndrome de fragilité chez les PVVIH (comme en population générale) [336, 337]. Cette association a été récemment mise en évidence dans la cohorte ANRS EP66 SEPTAVIH de PVVIH de plus de 70 ans [338]. Ce lien pourrait être causal (les TNC engendrent par exemple une réduction de la mobilité, et donc une augmentation du risque de fragilité), ou simplement être une association en raison de facteurs de risques communs. Ce lien pourrait être aussi dû à une moins bonne performance des tests physiques de fragilité en présence de TNC (vitesse de marche par exemple). Le diagnostic de fragilité est donc une bonne indication de dépistage des TNC, indépendamment de l'existence des autres facteurs de risque.

9.4. Qui dépister et à quelle fréquence ?

La question du dépistage, ainsi que de la signification et du pronostic des TNC mineurs (symptomatiques ou non) objectivés sont d'importance. Ces derniers peuvent en effet avoir un impact sur l'observance du traitement ARV et sur la qualité de vie. Une correction des facteurs de risque modifiables pourrait réduire le risque d'évolution vers des formes symptomatiques [339, 340], ainsi que les chutes graves, les hospitalisations et l'institutionnalisation.

L'adhésion à la stratégie de dépistage de TNC doit être comprise par le patient et le médecin, ainsi que les enjeux et le parcours éventuels pour confirmer ou non la présence de TNC en cas de screening. Il s'agit plutôt d'un dépistage opportuniste, lors d'un recours au soin. Le groupe d'experts retient trois catégories principales d'indications de dépistage des TNC chez les PVVIH (tableau 14) : les facteurs liés à l'infection virale, les facteurs liés à l'hôte ou les plaintes cognitives spontanées ou dépistées.

Nous proposons, et pour des raisons de faisabilité, un dépistage opportuniste à réaliser environ tous les deux ans, qui pourra être éventuellement raccourci à un an en cas de cumul de facteurs ou d'évolution clinique.

Tableau 14 : indication de dépistage des troubles neurocognitifs chez une PVVIH

Facteurs liés à l'infection virale : - nadir CD4 < 200/μL ; - antécédents d'infections opportunistes du SNC ; - charge virale plasmatique détectable sous le traitement en cours. Facteurs liés à l'hôte : - âge >60 ans ; - coinfection par le VHC ; - facteurs de risque vasculaire ou pathologie cérébrovasculaire avérée ; - consommation de substances psychoactives ; - troubles psychiatriques ; - syndrome d'apnées du sommeil ; - syndrome de fragilité ; - Mauvaise observance aux thérapeutiques ARV et non ARV. Plaintes cognitives spontanées ou dépistées par un questionnaire, ou rapportées par l'entourage.

L'évaluation de la plainte cognitive à l'aide d'auto-questionnaires simples (tableau 15) peut être réalisée chaque année en consultation. Il faut souligner que de tels outils n'ont pas une grande valeur prédictive en population générale et sont encore peu utilisés chez les PVVIH. L'anosognosie, qui accompagne souvent les troubles sous-corticaux, peut être présente dans les TNC liés ou non au VIH, d'où l'intérêt de recourir parfois à des hétéro-questionnaires pour recueillir l'avis des proches en cas de discordance entre les réponses et l'impression clinique de l'examineur.

Tableau 15 : questionnaire de plainte cognitive ^[341] - proposition du groupe d'experts

Questionnaire	4 niveaux de réponse :
(1) «Vous arrive-t-il de ressentir des troubles de la mémoire par exemple, oubliez-vous des rendez-vous ou des évènements récents ? »	• jamais • parfois • souvent • très souvent
(2) «Vous arrive-t-il d'avoir l'impression d'être plus lent pour raisonner, planifier des activités ou résoudre des problèmes ? »	
(3) « Avez-vous des difficultés pour vous concentrer ou focaliser votre attention ? Par exemple, suivre une conversation, lire un livre ou regarder la television ».	Une réponse «très souvent» à au moins l'un de ces items témoignerait d'une plainte cognitive

9.5. Comment dépister ?

Pour sa simplicité et sa bonne acceptabilité, le MoCA (Montreal Cognitive Assessment, www.mocatest.org, voir annexe 4) doit être utilisée préférentiellement ^[342]. Dans une étude concernant 200 PVVIH, cette échelle a objectivé pour un seuil < 26 une sensibilité de 63%, une spécificité de 71%, une valeur prédictive positive de 79% et une valeur prédictive négative de 53% ^[343].

Parallèlement à l'utilisation de ces échelles simplifiées de dépistage des TNC, il est indispensable d'évaluer la présence de symptômes dépressifs. Il est possible de s'aider d'échelles appropriées validées en langue française comme le questionnaire PHQ9 (www.depression-primarycare.org) ou l'auto-questionnaire CES-D (voir annexes 1 et 2) puisqu'une dépression avérée peut altérer la performance cognitive. De plus, il serait utile de disposer d'une évaluation des activités de la vie quotidienne.

Il est important de comprendre que le test MoCA est davantage un outil de dépistage qu'un simple score de performance cognitive. Le seuil de <26 est a été proposé comme anormal dans la littérature, avec l'attribution d'un point supplémentaire en cas d'éducation <12 ans. Ce seuil a cependant été discuté car les résultats peuvent être influencés par le niveau socioculturel, et la sensibilité pour dépister des TNC insuffisante ^[344]. Les anomalies objectivées dans les différents sub-tests peuvent aussi être interprétées qualitativement. Le MoCA évalue les fonctions suivantes : l'attention et la concentration (empan de chiffres endroit et envers, go no go test), les fonctions exécutives (alternance conceptuelle sur le mode du Trail Making Test B, fluence phonémique, similitudes), la mémoire (rappel immédiat et différé de cinq mots), le langage (dénomination de 3 dessins d'animaux, répétition de phrases), les capacités visuospatiales (dessin d'un cube et d'une horloge), les capacités d'abstraction (similitudes), le calcul et l'orientation (6 questions). Les fonctions exécutives regroupent les capacités d'avoir un comportement en adéquation avec ses intentions, la planification et la prise de décision, et qui permettent de répondre de façon adaptée à des situations nouvelles.

L'interprétation des tests de dépistage doit aussi tenir compte de deux limites : surestimer la plainte cognitive dans un contexte anxiodépressif (qui nécessite par lui-même une prise en charge spécifique) ; et à l'inverse, de banaliser une atteinte mineure qui risquerait de retarder le diagnostic d'une complication liée au VIH, d'une comorbidité à impact cérébral ou encore d'une pathologie neurodégénérative. Enfin, l'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de signes évocateurs d'une pathologie dégénérative type maladie de parkinson ou cérébrovasculaire ne doivent pas être oubliés.

9.6. Comment procéder au diagnostic ?

En cas d'anomalies au dépistage, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée de neurologie, de neuropsychologie ou de gériatrie, voire de psychiatrie.

Cette orientation pourra aussi être discutée en cas de plaintes ou de syndrome anxiodépressif persistant, malgré un MoCA normal. Il est important que les centres de référence de prise en charge du VIH aient un accès facilité à une telle consultation, ou à une structuration régionale, par exemple via les COREVIH.

Le diagnostic de confirmation d'un TNC repose sur une évaluation neuropsychologique détaillée explorant au moins cinq domaines cognitifs parmi les suivants : processus attentionnels et mémoire de travail, fonctions exécutives, mémoire épisodique (apprentissage, rappel), vitesse de traitement de l'information, performances visuo-spatiales, langage et praxies. Encore une fois, l'approche sémiologique est complémentaire des scores, et le profil des domaines touchés, ainsi que l'examen clinique neurologique, aident à orienter vers telle ou telle origine des TNC.

Devant un TNC avéré chez une PVVIH, l'enquête étiologique doit être systématique.

Elle vise donc à rechercher une cause acquise de TNC :

- Maladies cérébrovasculaires ;
- Maladies inflammatoires ou tumorales du SNC ;
- Maladies dégénératives ;
- Infection par le VHC ou le tréponème pâle (syphilis) ;
- Hypothyroïdie ;
- Carence vitaminique (B1, B12) ;
- Toxiques ;
- Syndrome d'apnées du sommeil.

L'infection à VIH pourrait être une cause contributive de ces troubles, ou-bien simplement un facteur supplémentaire, loin derrière l'impact d'autres facteurs.

L'IRM morphologique cérébrale a pour objectif principal d'éliminer une infection opportuniste, une pathologie vasculaire ou tumorale du SNC, ou d'orienter vers une origine dégénérative de troubles neurocognitifs (par exemple une atrophie hippocampique). En cas d'atteinte spécifiquement liée au VIH, elle peut être normale ou détecter des anomalies diffuses de la substance blanche (hypersignaux sur les séquences pondérées en T2 ou FLAIR mais aucune anomalie sur les séquences pondérées

en T1). Le PET-scan a une place très limitée dans un contexte de dépistage et est rarement effectué dans la pratique quotidienne

L'étude du liquide cérébro-spinal (LCS) par ponction lombaire ne montre pas d'anomalies dans les TNC peu sévères mais a un intérêt pour éliminer d'autres affections du SNC. Aucun examen biologique du LCS ne permet, actuellement, de confirmer la responsabilité exclusive du VIH devant un trouble neurocognitif. Le dosage des biomarqueurs Alzheimer (sur tube de polypropylène) est de plus en plus pratiqué en pratique courante en cas de doute diagnostique et de profil clinique compatible.

Ainsi, les indications de la ponction lombaire doivent être réservées aux personnes affectées de TNC évolutifs, qu'ils soient bien contrôlés ou non sur le plan virologique au niveau plasmatique. Certaines études ont en effet mis en évidence l'existence d'une dissociation de la réplication du virus entre le plasma et le compartiment cérébral ^[21]. Même si ces cas de figures sont rares, ces indications doivent être systématiquement prises en compte pour une optimisation du traitement ARV. Au-delà de la présence possible d'une pléiocytose lymphocytaire normoglycorachique, c'est surtout l'existence d'une réplication virale dans le LCS, voire d'une dissociation génotypique et génotropique des souches entre les 2 compartiments qui constitue un argument diagnostique orientant vers un TNC lié au VIH.

9.7. Quelle prise en charge pour ces PVVIH ?

Trois objectifs principaux doivent être poursuivis chez les PVVIH affectées de TNC (figure 6) :

- **Le premier objectif doit toujours être de s'assurer de l'indéfectibilité de la charge virale VIH** dans le plasma grâce à un traitement ARV ainsi que dans le LCS. Une optimisation du traitement ARV pourra être proposée en favorisant le recours à des ARV actifs dans le compartiment cérébral, en fonction notamment des génotypes de résistance objectivés sur la charge virale amplifiée dans le LCS et tenant compte des antécédents de résistance dans le plasma. (Cf chapitre « Diagnostic, suivi virologique et analyse de la résistance aux antirétroviraux » et « Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec chez l'adulte vivant avec le VIH »).
- **Le deuxième objectif est de corriger les facteurs de risque et aggravants de troubles cognitifs** : traitement étiologique d'une infection, correction d'une carence vitaminique, contrôle des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires, limitation de la prise de toxiques et de la consommation de psychotropes, prise en charge d'un syndrome dépressif associé, prise en charge d'un syndrome d'apnées du sommeil etc.
- **Le troisième objectif, non spécifique, est le maintien de bonnes conditions de vie, dans un environnement propice au maintien à domicile**, en réduisant le risque de syndromes gériatriques tels que les chutes, d'accidents, de polymédication, et en maintenant un niveau d'adéquation d'interactions sociales de la personne grâce notamment à la mise en place d'aides sociales, notamment grâce à des structures associatives. La compréhension des enjeux par l'entourage du patient, avec l'accord du patient, est un atout important dans sa prise en charge. En cas de troubles cognitifs sévères, une protection juridique doit être envisagée.

Le score CPE (CNS Penetration Efficiency), proposé en 2008 par le groupe CHARTER, et réactualisé en 2014 ^[346], classe les ARV en quatre niveaux en fonction de leur capacité présumée à traverser la barrière hémato-encéphalique et à être actifs dans le SNC. Il repose sur des données d'efficacité clinique et/ou de réponse virologique au niveau du LCS, des propriétés physicochimiques des ARV et

de leurs concentrations théoriques observées dans le LCS. Ce modèle composite n'obtient au final qu'un faible niveau de preuve clinique. Certains travaux ont même montré une corrélation inverse entre le CPE et les performances cognitives. D'autres scores ont été développés, notamment une version révisée du score CPE prenant en compte la susceptibilité génotypique de l'ensemble des molécules impliquées dans la combinaison ARV. Une autre approche consiste à tenter de réduire la réplication virale dans le compartiment monocyte/macrophage en s'appuyant sur un score d'efficacité intra-macrophagique, mais sans preuve établie d'efficacité clinique. Enfin, il faut noter que les tentatives d'intensification thérapeutique (majorant le score CPE) par ajout d'un 4^e voire d'un 5^e agent ARV (maraviroc (MVC) ou DTG) n'ont pas conduit à observer une amélioration des scores cognitifs [347, 348]. Le niveau de preuve de toute ces études reste faible.

Néanmoins, une optimisation de la diffusion des ARV dans le SNC garde un intérêt dans le cas particulier d'un échappement virologique compartimenté dans le SNC, défini par une charge virale VIH détectable dans le LCS, discordante avec une charge virale indétectable dans le plasma. Cette réplication résiduelle dans le SNC peut être associée à une symptomatologie clinique neuropsychique subaiguë (troubles cognitifs voire démence liée au VIH, myélite) et associe généralement des anomalies à l'IRM (encéphalique et/ou médullaire) et des anomalies du LCS (pléiocytose, hyperprotéinorachie). Dans ce cas particulier, le degré de diffusion des ARV et le quotient inhibiteur dans le LCS sont des éléments à prendre en compte dans le choix thérapeutique (cf chapitre « Diagnostic, suivi virologique et analyse de la résistance aux antirétroviraux » et « Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec chez l'adulte vivant avec le VIH »).

En cas d'échappement virologique compartimenté dans le SNC, l'optimisation thérapeutique pour améliorer la diffusion des ARV dans le SNC doit être suivie d'une réévaluation clinique +/- contrôle de l'ARN VIH dans le LCS après 4 à 6 semaines.

D'autres pistes thérapeutiques que les ARV ont été étudiées chez les PVVIH présentant des TNC. Ces études, souvent de faibles effectifs, ont eu des résultats décevants ou contradictoires et aucune de ces molécules ne peut être proposée aujourd'hui.

Des solutions thérapeutiques non médicamenteuses, comme le renforcement ou l'accompagnement de l'observance peuvent avoir un impact bénéfique au prix d'une mobilisation paramédicale de proximité. Des stratégies de réhabilitation cognitive, pratiquées en population générale chez les personnes souffrant de TNC, peuvent également être proposées sous différentes formes de stimulation collective ou individuelle.

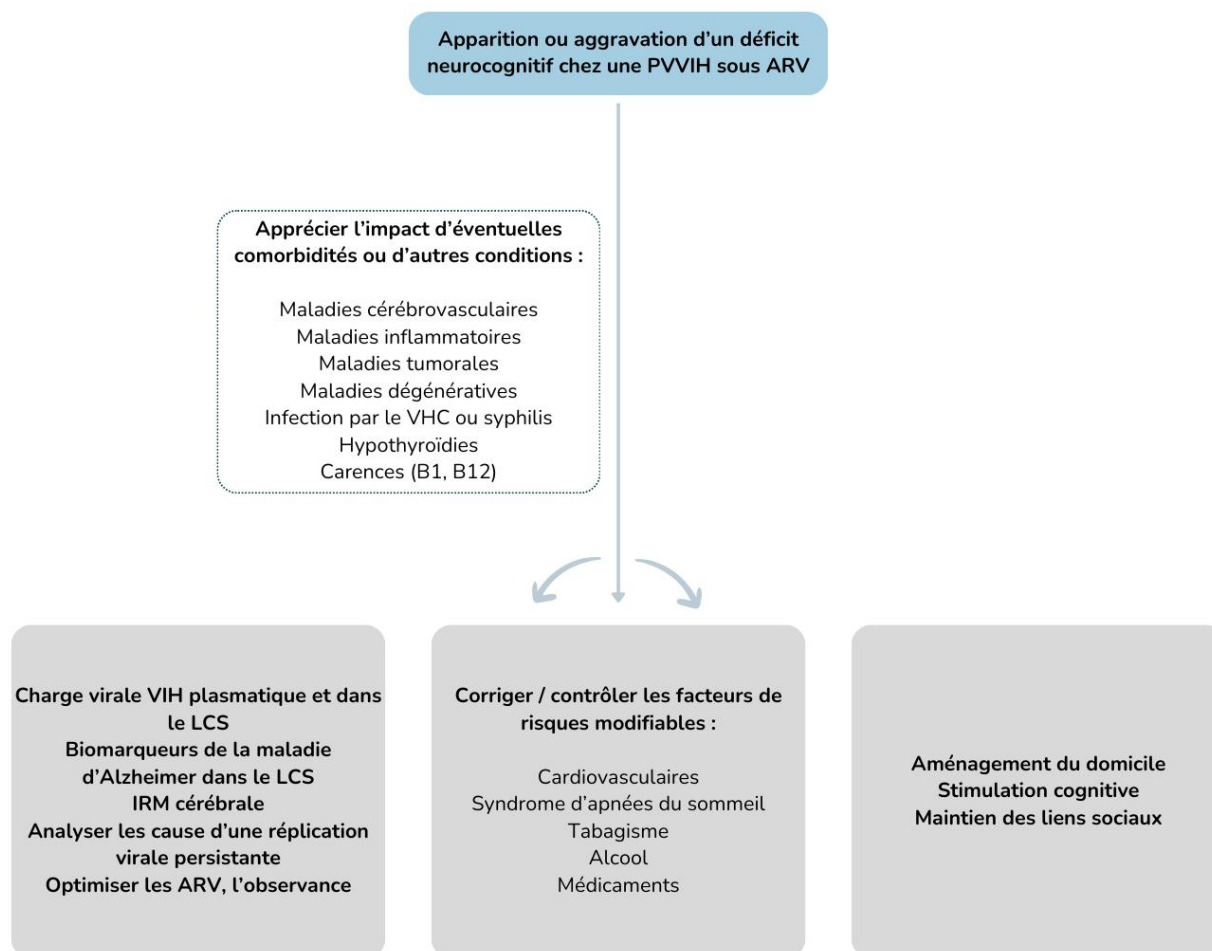


Figure 6: proposition d'algorithme de prise en charge des TNC chez les PVVIH

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DECLIN COGNITIF AU COURS DE L'INFECTION VIH

- 102.** Nous proposons, et pour des raisons de faisabilité, un dépistage opportuniste à réaliser environ tous les deux ans, qui pourra être éventuellement raccourci à un an en cas de cumul de facteurs ou d'évolution clinique (tableaux 14 et 15). (AE)
- 103.** Pour sa simplicité et sa bonne acceptabilité, le MoCA (Montreal Cognitive Assessment, www.mocatest.org, voir annexe 4) doit être utilisé préférentiellement. (AE)
- 104.** Parallèlement à l'utilisation de ces échelles simplifiées de dépistage des TNC, il est indispensable d'évaluer la présence de symptômes dépressifs. Il est possible de s'aider d'échelles appropriées validées en langue française comme le questionnaire PHQ9 (www.depression-primarycare.org) ou l'auto-questionnaire CES-D puisqu'une dépression avérée peut altérer la performance cognitive (voir annexes 1 et 2). De plus, il serait utile de disposer d'une évaluation des activités de la vie quotidienne. (AE)
- 105.** En cas d'anomalies au dépistage, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée de neurologie ou de neuropsychologie, voire de psychiatrie. (AE)

Cette orientation pourra aussi être discutée en cas de plaintes ou de syndrome anxiodépressif persistant, malgré un MoCA normal. Il est important que les centres de référence de prise en charge du VIH aient un accès facilité à une telle consultation, ou à une structuration régionale, par exemple via les COREVIH.

106. Devant un TNC avéré chez une PVVIH, l'enquête étiologique doit être systématique. (AE)

Elle vise donc à rechercher une cause acquise de TNC :

- Maladies cérébrovasculaires ;
- Maladies inflammatoires ou tumorales du SNC ;
- Maladies dégénératives ;
- Infection par le VHC ou le tréponème pâle (syphilis) ;
- Hypothyroïdie ;
- Carence vitaminique (B1, B12) ;
- Syndrome d'apnées du sommeil.

L'infection à VIH pourrait être une cause contributive de ces troubles, ou-bien simplement un facteur supplémentaire, loin derrière l'impact d'autres facteurs.

107. Trois objectifs principaux doivent être poursuivis chez les PVVIH affectées de TNC (voir figure 6) : (AE)

- Le premier objectif doit toujours être de s'assurer de l'indétectabilité de la charge virale VIH dans le plasma grâce à un traitement ARV ainsi que dans le LCS. Une optimisation du traitement ARV pourra être proposée en favorisant le recours à des ARV actifs dans le compartiment cérébral, en fonction notamment des génotypages de résistance objectivés sur la charge virale amplifiée dans le LCS et tenant compte des antécédents de résistance dans le plasma.
- Le deuxième objectif est de corriger les facteurs de risque de troubles cognitifs : traitement étiologique d'une infection, correction d'une carence vitaminique, contrôle des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires, limitation de la prise de toxiques et de la consommation de psychotropes, prise en charge d'un syndrome dépressif associé, prise en charge d'un syndrome d'apnées du sommeil etc.
- Le troisième objectif, non spécifique, est le maintien de bonnes conditions de vie, dans un environnement propice au maintien à domicile, en réduisant les risques de chute, d'accidents, de prise médicamenteuses, et en maintenant un niveau d'adéquation d'interactions sociales de la personne grâce notamment à la mise en place d'aides sociales, notamment grâce à des structures associatives. La compréhension des enjeux par l'entourage du patient, avec l'accord du patient, est un atout important dans sa prise en charge. En cas de troubles cognitifs sévère, une protection juridique doit être envisagée.

108. Une optimisation de la diffusion ARV dans le SNC garde un intérêt dans le cas particulier d'un échappement virologique compartimenté dans le SNC, défini par une charge virale VIH détectable dans le LCS, discordante d'une charge virale indétectable dans le plasma. Cette réplique résiduelle dans le SNC peut être associée à une symptomatologie clinique

neuropsychique subaiguë (troubles cognitifs voire démence liée au VIH, myélite) et associe généralement des anomalies à l'IRM (encéphalique et/ou médullaire) et des anomalies du LCS (pléïocytose, hyperprotéinorachie). Dans ce cas particulier, le degré de diffusion des ARV et le quotient inhibiteur dans le LCS sont des éléments à prendre en compte dans le choix thérapeutique. (Cf chapitre « Diagnostic, suivi virologique et analyse de la résistance aux antirétroviraux » et « Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec chez l'adulte vivant avec le VIH »). (Grade B)

- 109.** En cas d'échappement virologique compartimenté dans le SNC, l'optimisation thérapeutique pour améliorer la diffusion des ARV dans le SNC doit être suivie d'une réévaluation clinique +/- contrôle de l'ARN VIH dans le LCS après 4 à 6 semaines. (AE)

10. Le risque pulmonaire (hors infections)

Le poumon constitue un réservoir pour le VIH et la persistance de la réplication du VIH pourrait avoir un rôle important dans les mécanismes de dysrégulation immunitaire locale (pro et anti-inflammatoires) [349].

L'inflammation chronique est probablement un facteur favorisant important de la survenue de pathologies pulmonaires, plus fréquemment chez les PVVIH comparativement à la population générale (infections, BPCO et emphysème, fibrose...). D'autres facteurs liés à l'infection VIH participent à l'inflammation chronique comme l'altération du microbiome et des barrières muqueuses [349].

Le risque de survenue de pathologies pulmonaires liées à l'infection VIH diminue mais persiste sous ART [350]. Cela pourrait expliquer l'absence de bénéfice sur les fonctions respiratoires d'un traitement ARV précoce dans une étude ancillaire randomisée de START, et souligne l'importance de la modification des comportements à risque de BPCO chez les PVVIH dans la prévention et la prise en charge de cette pathologie dans cette population [351].

10.1. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'emphysème.

Le risque relatif de BPCO chez les PVVIH est supérieur à celui de la population générale : certaines études retrouvent un risque augmenté de 50 à 60% après ajustement sur les autres facteurs de risque de BPCO [352]. Ce risque augmenté chez les PVVIH est lié à l'infection VIH elle-même (cf supra), mais également aux facteurs de risque plus fréquents dans cette population tels que le tabagisme ou la consommation de cannabis, les infections bronchopulmonaires (bactériennes, tuberculose et pneumocystose) ainsi que le vieillissement [353, 354].

Il est important de faire un diagnostic précoce de BPCO car des interventions (aide au sevrage tabagique, mise en place d'un traitement symptomatique et d'une réhabilitation respiratoire, vaccinations antigrippale et antipneumococcique), associées à une prise en charge et un suivi au long cours dans le cadre d'un projet de soins et d'éducation thérapeutique négocié avec le patient, sont efficaces pour limiter la dégradation de la fonction respiratoire, réduire les complications et améliorer la qualité de vie du sujet [355].

Dans l'étude ANRS EP-48 HIV-CHEST qui a inclus des sujets de plus de 40 ans ayant un tabagisme supérieur à 20 paquets-années, 338 sujets ont eu une spirométrie : 26% avaient une BPCO selon les critères GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive lung disease) (<http://goldcopd.org/>), dont plus de la moitié ignorait leur statut avant l'exploration respiratoire [356].

En population générale, la réalisation d'un bilan des fonctions respiratoires fait partie des recommandations de bonne pratique de prise en charge des sujets de plus de 40 ans présentant un tabagisme chronique et en présence de symptômes (dyspnée, toux ou expectoration chronique) dans la population générale, selon les recommandations de la HAS [355]. L'exploration par spirométrie (après réalisation d'un aérosol de bronchodilatateur) est l'examen des fonctions respiratoires qui permet le diagnostic de BPCO, complété par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) complète en cas d'anomalie. D'après les recommandations internationales (GOLD), la réalisation d'une spirométrie

pour un diagnostic précoce de la BPCO pourrait s'envisager chez des sujets asymptomatiques de plus de 40 ans, exposés à un tabagisme important >20 paquets-années ou à d'autres facteurs de risque de BPCO. Des études en population générale de sujets >40 ans exposés à des facteurs de risque ont en effet montré des prévalences élevées de BPCO diagnostiquées par spirométrie ^[356-358]. Cependant, il n'existe pas encore de preuve dans la littérature qu'un dépistage précoce de la BPCO modifierait la prise en charge et le pronostic de cette complication.

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

- Informer régulièrement toute PVVIH tabagique et/ou consommatrice de cannabis des complications potentielles de leur consommation, dont le risque de BPCO ; (auto-questionnaire HAS disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/questionnaire_depistage_bpc0_gold_web.pdf ;
- « Traquer » par un interrogatoire attentif chez une PVVIH de plus de 40 ans l'existence de facteurs de risque (tabagisme, exposition professionnelle, consommation de cannabis...) et l'existence de symptômes évocateurs de BPCO (toux, expectoration matinale, dyspnée) ;
- Envisager, au cas par cas, une spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) à la recherche d'une BPCO chez toute PVVIH de plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque (tabagisme, exposition professionnelle, consommation de cannabis...) complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- Réaliser une spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) à la recherche d'une BPCO chez toute PVVIH de plus de 40 ans ayant un symptôme et un facteur de risque (tabagisme, exposition professionnelle, consommation de cannabis ...), complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- Réaliser une spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) annuelle en cas de diagnostic de BPCO et entreprendre une prise en charge par des spécialistes des pathologies respiratoires et du sevrage tabagique pour optimiser les stratégies thérapeutiques et le suivi des capacités respiratoires ;
- Répéter la spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) tous les 3 à 5 ans en absence de modification de la symptomatologie ou en cas d'apparition/aggravation de symptômes ou de persistance des facteurs d'exposition ;
- Rechercher des comorbidités associées (notamment cardiovasculaires et cancer).

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

Selon le stade de la maladie, la prise en charge repose également sur la réhabilitation respiratoire, l'ETP, les traitements bronchodilatateurs à courte ou longue durée d'action et l'oxygénothérapie de longue durée

Il existe des interactions entre la corticothérapie inhalée et les inhibiteurs du CYP3A (atazanavir, ritonavir, cobcistat), sauf pour la béclo méthasone.

10.2. Les cancers pulmonaires

⇒ Se référer au chapitre « Recommandations de dépistage et de prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH »

10.3. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

La prévalence de l'HTAP au cours de l'infection par le VIH est de l'ordre de 0,50% et n'a pas été modifiée depuis l'avènement du traitement ARV ^[359, 360]. Elle est 2 à 3 fois plus fréquente que dans la population générale. Comme dans celle-ci, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Dans la base hospitalière française FHDH, le risque d'HTAP primitive est associé à l'immunodépression (Sida et/ou nombre de lymphocytes CD4 diminué), mais il reste également augmenté chez les patients ayant un taux de CD4 > 500/μL (38 pour 100 000 patients/année) par rapport à la population générale. Aucun effet préventif du traitement ARV n'a été mis en évidence. Une étude récente menée dans la cohorte des vétérans américains a également montré que le taux de CD4 <500/μL (en particulier < 200/μL) et une charge virale non contrôlée (> 500 copies/mL) étaient associés à un risque plus élevé d'HTAP ^[361].

L'HTAP associée au VIH fait partie des hypertensions pulmonaires (HTP) du groupe I qui regroupe les maladies qui se caractérisent par un remodelage des artères pulmonaires de petit calibre. La physiopathologie est complexe (rôle du VIH, des cytokines, de l'endothéline, du système HLA et HHV-8) ^[360-362]. Le rôle direct du VIH dans l'HTAP n'a jamais été démontré. Le mécanisme de l'HTAP liée au VIH est donc une atteinte pré-capillaire (HTAP de type 1.4), sans qu'il n'ait été mis en évidence de différence clinique, histologique et hémodynamique entre les patients infectés ou non par le VIH présentant une HTAP primaire ^[360].

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

L'augmentation des pressions pulmonaires (mesure Doppler de la vitesse maximale du flux tricuspide) doit conduire à réaliser un cathétérisme cardiaque droit confirmant l'HTAP et l'origine pré-capillaire en l'absence de dysfonction du ventricule gauche. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être réalisée dans un centre spécialisé.

Le ritonavir et le cobicistat augmentent la concentration plasmatique des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) utilisés dans ce cadre (cf annexe « Pharmacologie » du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »).

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE RISQUE PULMONAIRE AU COURS DE L'INFECTION VIH

- 110.** En l'absence de spécificité concernant le dépistage et le diagnostic de la BPCO chez les PVVIH, le groupe d'experts propose d'adapter celles appliquées à la population générale : (AE)

- Informer régulièrement toute PVVIH tabagique et/ou consommatrice de cannabis des complications potentielles de leur consommation, dont le risque de BPCO ;
- « Traquer » par un interrogatoire attentif chez une PVVIH de plus de 40 ans l'existence de facteurs de risque (tabagisme, exposition professionnelle, consommation de cannabis...) et l'existence de symptômes évocateurs de BPCO (toux, expectoration matinale, dyspnée) ;
- Envisager, au cas par cas, une spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) à la recherche d'une BPCO chez toute PVVIH de plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque (tabagisme, exposition professionnelle, consommation de cannabis...) complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- Réaliser une spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) à la recherche d'une BPCO chez toute PVVIH de plus de 40 ans ayant un symptôme et un facteur de risque (tabagisme, exposition professionnelle, consommation de cannabis ...), complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- Réaliser une spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) annuelle en cas de diagnostic de BPCO et entreprendre une prise en charge par des spécialistes des pathologies respiratoires et du sevrage tabagique pour optimiser les stratégies thérapeutiques et le suivi des capacités respiratoires ;
- Répéter la spirométrie (avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs) tous les 3 à 5 ans en absence de modification de la symptomatologie ou en cas d'apparition/aggravation de symptômes ou de persistance des facteurs d'exposition
- Rechercher des comorbidités associées (notamment cardiovasculaires et cancer).

111. Le sevrage tabagique est la mesure la plus importante pour prévenir et prendre en charge une BPCO chez une PVVIH. (Grade A)

112. Il existe des interactions entre la corticothérapie inhalée et les inhibiteurs du CYP3A (atazanavir, ritonavir, cobicistat), sauf pour la béclo méthasone. (Grade B). (Cf annexe « Pharmacologie » du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »)

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

114. Le ritonavir et le cobicistat augmentent la concentration plasmatique des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) utilisés dans ce cadre. (Grade B) (cf annexe « Pharmacologie » du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »).

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

Grâce aux progrès des thérapeutiques ARV, l'espérance de vie des PVVIH est désormais proche de celle de la population générale pour ceux ayant initié le traitement précocement et qui maintiennent un succès immunovirologique prolongé sous ARV ^[363], ayant pour corollaire un vieillissement de la population des PVVIH. En effet en 2021, la moitié des PVVIH suivis en France avaient plus de 50 ans et 25% plus de 60 ans. Les PVVIH de 75 ans et plus représentaient 3% des files actives ^[364]. Il s'agit donc d'une population encore émergente en particulier pour les plus âgés, et pour lesquels il existe encore peu de données spécifiques et certains syndromes gériatriques (parmi chutes, troubles cognitifs, polypharmacie, syndrome dépressif, syndrome confusionnel, fragilité, dépendance, dénutrition protéino-énergétique, déshydratation, escarres, incontinence...) sont encore peu étudiés dans cette population. Un score prédictif du risque de mortalité à 5 ans pour les PVVIH âgées de 60 ans et plus développé sur la population française est disponible, prenant en compte des variables associées au VIH (CD4) et générales (âge, BMI, cancer, maladie cardiovasculaire, DFG, cirrhose, anémie) ^[365].

Par ailleurs, dans les nouvelles découvertes de séropositivité pour le VIH, comme ces dernières années, en 2021 près d'un quart concernait les plus de 50 ans ^[366]. Le délai entre l'infection et le diagnostic est plus élevé chez les plus de 50 ans car l'infection est suspectée plus tardivement compte tenu de la non-reconnaissance des symptômes ou de la méconnaissance du risque d'infection VIH ; ainsi les PVVIH âgées ont plus souvent des CD4 plus bas au diagnostic ^[366].

Par conséquent et compte tenu de la sénescence immunologique, alors que le contrôle virologique est le plus souvent satisfaisant et que l'observance est meilleure, le contrôle immunologique est moins bon que chez les patients plus jeunes.

Les données pharmacologiques concernant cette population sont limitées compte tenu de la sous-représentation de cette population dans les essais thérapeutiques.

Chez les patients âgés, le nombre de médicaments pris au quotidien augmente avec les comorbidités, auxquels s'ajoute le traitement ARV. L'association des ARV et de la « polypharmacie » augmente significativement les risques d'interactions médicamenteuses. Celles-ci peuvent conduire à une toxicité médicamenteuse, à une diminution de l'observance au traitement ARV et aux autres médicaments, à une perte d'efficacité des autres traitements ou à un rebond virologique ^[367, 368]. Chez les patients âgés, la prescription de médicaments, ARV ou non, ayant une toxicité rénale et/ou hépatique doit donc être soigneusement surveillée et l'ordonnance doit être contrôlée à chaque consultation afin de rechercher les interactions médicamenteuses mais aussi les médications potentiellement inappropriées (par exemple à l'aide des critères STOPP/START).

Les sujets âgés vivant avec le VIH, présentent une prévalence accrue, par rapport à la population générale de même âge, d'un syndrome dit « de fragilité » (« frailty ») représentant une diminution des réserves fonctionnelles, une augmentation de la vulnérabilité aux stress et agressions et un risque fortement accru de morbidité et mortalité ^[369].

Ce syndrome de fragilité peut être dépisté par la présence de 3 des 5 signes suivants, dits les cinq critères de Fried :

Ces critères de Fried sont des critères phénotypiques ou cliniques de fragilité (d'autres critères existent)

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

L'étude française SEPTAVIH s'intéressant aux PVVIH de plus de 70 ans (SEPTAVIH), a démontré une fréquence élevée de la préfragilité (63,3%), définie par la présence d'un ou de 2 des 5 critères de Fried dans cette population, alors que la fréquence de la fragilité (13,5%) était encore faible ^[371]. Seuls l'âge des patients, les conditions sociales défavorisées et un nombre élevé de comorbidités semblaient associés à la fragilité, mais ce n'était le cas d'aucun facteur en lien avec le VIH. Cette étude souligne donc l'importance des déterminants sociaux de santé dans le vieillissement des PVVIH sous contrôle virologique, en tout cas chez les personnes évaluées en 2022. Par ailleurs la dysfonction cognitive était plus prévalente chez les patients fragiles, ce qui indique l'évaluation régulière des fonctions cognitives chez les patients fragiles de plus de 70 ans ^[371].

La HAS a conçu une fiche de repérage de la fragilité en soins ambulatoires pour la population générale ^[372] qui pourra être utilisée lors d'un bilan dans le cadre d'un dépistage opportuniste des PVVIH à travers 6 questions simples à l'initiative d'un soignant soupçonnant une fragilité (voir annexe 8). En cas de suspicion de fragilité, une évaluation gériatrique standardisée pourrait être bénéfique. Cette évaluation est un processus diagnostique multidimensionnel et interdisciplinaire du sujet, orienté vers l'identification systématique des problèmes médicaux et des capacités psychosociales et fonctionnelles dans le but d'implanter un projet de traitement et de suivi à longue durée.

Des analyses en cours de l'étude ANRS EP66 SEPTAVIH ont montré que la fragilité dépistée avec le questionnaire HAS, assez simple à remplir par le médecin, le score de Fried, ou avec le score FRAIL, qui est le score proposé dans les dernières recommandations EACS V12.0, était prédictive de survenue d'évènements péjoratifs de santé (chute grave ou chutes à répétition, passage aux urgences, hospitalisation non programmée, institutionnalisation, perte d'au moins 1 point d' iADL) et de décès à 36 mois.

Il n'y a pas de traitement ARV recommandé particulièrement dans cette population. Le choix du traitement doit prendre en compte le patient dans sa globalité, en particulier ses comorbidités les plus prégnantes à mettre en regard avec le profil de sécurité du traitement, les insuffisances d'organe, les interactions médicamenteuses, les particularités pharmacocinétiques, la préférence du patient et l'impact attendu sur la qualité de vie. La place des traitements de longue durée d'action est encore à investiguer dans cette population.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION VIH CHEZ LE SUJET AGE

115. Ce syndrome de fragilité peut être dépisté par la présence de 3 des 5 signes suivants, dits les cinq critères de Fried. (AE)

Ces critères de Fried sont des critères phénotypiques ou cliniques de fragilité (d'autres critères existent)

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

116. La HAS a conçu une fiche de repérage de la fragilité en soins ambulatoires pour la population générale qui peut être utilisée lors d'un bilan dans le cadre d'un dépistage opportuniste des PVVIH à travers 6 questions simples à l'initiative d'un soignant soupçonnant une fragilité (voir annexe 8). (AE)

117. En cas de suspicion de fragilité, une évaluation gériatrique standardisée peut être bénéfique. Cette évaluation est un processus diagnostique multidimensionnel et interdisciplinaire du sujet, orienté vers l'identification systématique des problèmes médicaux et des capacités psychosociales et fonctionnelles dans le but d'implanter un projet de traitement et de suivi à longue durée. (Grade B)

Table des annexes

Annexe 1. Echelle de dépression PQH9	122
Annexe 2. Echelle de dépression CES-D.....	123
Annexe 3. Echelle HAD : Dépression et anxiété	125
Annexe 4. Montreal Cognitive Assement (MoCA, www.mocatest.org)	127
Annexe 5. Test de Fagerström : addiction au tabac	128
Annexe 6. Fiche HAS : outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève – alcool, cannabis, tabac chez l'adulte	129
Annexe 7. Questionnaire de CARNES : dépistage d'une addiction sexuelle et des addictions associées	131
Annexe 8. Fiche HAS : « Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? ».....	134

Annexe 1. Echelle de dépression PQH9

QUESTIONNAIRE SUR LA SANTÉ DU PATIENT – 9 (PHQ-9)

Au cours des 2 dernières semaines, selon quelle fréquence avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ?
(Veuillez cocher (✓) votre réponse)

	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses	0	1	2	3
2. Être triste, déprimé(e) ou désespéré(e)	0	1	2	3
3. Difficultés à s'endormir ou à rester endormi(e), ou dormir trop	0	1	2	3
4. Se sentir fatigué(e) ou manquer d'énergie	0	1	2	3
5. Avoir peu d'appétit ou manger trop	0	1	2	3
6. Avoir une mauvaise opinion de soi-même, ou avoir le sentiment d'être nul(le), ou d'avoir déçu sa famille ou s'être déçu(e) soi-même	0	1	2	3
7. Avoir du mal à se concentrer, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
8. Bouger ou parler si lentement que les autres auraient pu le remarquer. Ou au contraire, être si agité(e) que vous avez eu du mal à tenir en place par rapport à d'habitude	0	1	2	3
9. Penser qu'il vaudrait mieux mourir ou envisager de vous faire du mal d'une manière ou d'une autre	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Si vous avez coché au moins un des problèmes évoqués, à quel point ce(s) problème(s) a-t-il (ont-ils) rendu votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à vous entendre avec les autres difficile(s) ?

Pas du tout difficile(s) ☐	Assez difficile(s) ☐	Très difficile(s) ☐	Extrêmement difficile(s) ☐
--	--	---	--

Développé par les Dr Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke et leurs collègues grâce à une allocation d'études de Pfizer Inc. La reproduction, la traduction, l'affichage ou la distribution de ce document sont autorisés.

Annexe 2. Echelle de dépression CES-D

Echelle de dépression CES-D (Center for Epidemiologic Studies- Depression)

		Jamais	Très rarement	Occasionnellement	Assez souvent	Fréquemment	En permanence	CODAGE
Durant la semaine dernière j'ai trouvé que:								
CES-D1	J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D2	Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D3	J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D4	J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	☐ 3	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0	☐ 0	☐
CES-D5	J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D6	Je me suis senti(e) déprimé(e)	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D7	J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D8	J'ai été confiant(e) en l'avenir	☐ 3	☐ 3	☐ 1	☐ 2	☐ 0	☐ 0	☐
CES-D9	J'ai pensé que ma vie était un échec	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D10	Je me suis senti(e) craintif(ve)	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D11	Mon sommeil n'a pas été bon	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D12	J'ai été heureux(se)	☐ 3	☐ 3	☐ 1	☐ 2	☐ 0	☐ 0	☐
CES-D13	J'ai parlé moins que d'habitude	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D14	Je me suis senti(e) seul(e)	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D15	Les autres ont été hostiles envers moi	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D16	J'ai profité de la vie	☐ 3	☐ 3	☐ 1	☐ 2	☐ 0	☐ 0	☐
CES-D17	J'ai eu des crises de larmes	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D18	Je me suis senti(e) triste	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D19	J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐
CES-D20	J'ai manqué d'entrain	☐ 0	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 3	☐

Codage (sauf questions 4/8/12/16):

- Jamais = **0 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **0 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **1 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **2 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **3 pts**
- En permanence = **3 pts**

Codage questions 4/8/12/16:

- Jamais = **3 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **3 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **2 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **1 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **0 pts**
- En permanence = **0 pts**

Calcul du score global :

Faire la somme des points obtenus aux 20 questions

Annexe 3. Echelle HAD : Dépression et anxiété

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- | | |
|-----------------------|---|
| - La plupart du temps | 3 |
| - Souvent | 2 |
| - De temps en temps | 1 |
| - Jamais | 0 |

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- | | |
|--------------------|---|
| - Oui, tout autant | 0 |
| - Pas autant | 1 |
| - Un peu seulement | 2 |
| - Presque plus | 3 |

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- | | |
|---------------------------------------|---|
| - Oui, très nettement | 3 |
| - Oui, mais ce n'est pas trop grave | 2 |
| - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas | 1 |
| - Pas du tout | 0 |

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- | | |
|---------------------------|---|
| - Autant que par le passé | 0 |
| - Plus autant qu'avant | 1 |
| - Vraiment moins qu'avant | 2 |
| - Plus du tout | 3 |

5. Je me fais du souci

- | | |
|--------------------------|---|
| - Très souvent | 3 |
| - Assez souvent | 2 |
| - Occasionnellement | 1 |
| - Très occasionnellement | 0 |

6. Je suis de bonne humeur

- | | |
|-----------------------|---|
| - Jamais | 3 |
| - Rarement | 2 |
| - Assez souvent | 1 |
| - La plupart du temps | 0 |

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- | | |
|--------------------------|---|
| - Oui, quoi qu'il arrive | 0 |
| - Oui, en général | 1 |
| - Rarement | 2 |
| - Jamais | 3 |

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- | | |
|--------------------|---|
| - Presque toujours | 3 |
| - Très souvent | 2 |
| - Parfois | 1 |
| - Jamais | 0 |

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- | | |
|-----------------|---|
| - Jamais | 0 |
| - Parfois | 1 |
| - Assez souvent | 2 |
| - Très souvent | 3 |

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- | | |
|--|---|
| - Plus du tout | 3 |
| - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais | 2 |
| - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention | 1 |
| - J'y prête autant d'attention que par le passé | 0 |

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- | | |
|---------------------------------|---|
| - Oui, c'est tout à fait le cas | 3 |
| - Un peu | 2 |
| - Pas tellement | 1 |
| - Pas du tout | 0 |

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- | | |
|-------------------------|---|
| - Autant qu'avant | 0 |
| - Un peu moins qu'avant | 1 |
| - Bien moins qu'avant | 2 |
| - Presque jamais | 3 |

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- | | |
|-------------------------|---|
| - Vraiment très souvent | 3 |
| - Assez souvent | 2 |
| - Pas très souvent | 1 |
| - Jamais | 0 |

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- | | |
|-----------------|---|
| - Souvent | 0 |
| - Parfois | 1 |
| - Rarement | 2 |
| - Très rarement | 3 |

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Références

- Zigmond A.S., Snaith R.P. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361-370. Traduction française : J.F. Lépine.
- « L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie » sous la direction de J.D. Guelfi, éditions Pierre Fabre. Présentée également dans : *Pratiques médicales et thérapeutiques*, avril 2000, 2, 31.

Annexe 4. Montreal Cognitive Assement (MoCA, www.mocatest.org)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA®)
Version 8.3 Français

NOM: _____
Scolarité: _____ Date de naissance: _____
Sexe: _____ DATE: _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le lit		Dessiner une HORLOGE (Dix heures et cinq minutes) (3 points)		POINTS			
						___/5			
[]		[]		[] Contour [] Chiffres [] Aiguilles					
DÉNOMINATION									
						___/3			
[]		[]		[]					
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le sujet doit la répéter. Faire 2 essais même si le 1 ^{er} essai est réussi. Faire un rappel après 5 minutes.		JAMBE	COTON	ÉCOLE	TOMATE	BLANC	PAS DE POINT
1 ^{er} essai									
2 ^e essai									
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/sec.). Le sujet doit la répéter dans le même ordre.		[] 2 4 8 1 5					___/2
		Le sujet doit la répéter à l'envers.		[] 4 2 7					
		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de points si ≥ 2 erreurs.		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					___/1
		Soustraire série de 7 à partir de 60.		[] 53	[] 46	[] 39	[] 32	[] 25	___/3
				4 ou 5 soustractions correctes: 3 pts, 2 ou 3 correctes: 2 pts, 1 correcte: 1 pt, 0 correcte: 0 pt					
LANGAGE		Répéter : L'enfant a promené son chien dans le parc après minuit. []							___/2
		L'artiste a terminé sa toile au bon moment pour l'exposition. []							
		Fluidité du langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «T» en 1 min.		[]		(N 11 mots)			___/1
ABSTRACTION		Similitude entre ex: banane - orange = fruit []		marteau - tournevis []		allumette - lampe []			___/2
RAPPEL		(MIS)	Doit se souvenir des mots SANS INDICE	JAMBE	COTON	ÉCOLE	TOMATE	BLANC	Points pour rappel SANS INDICE seulement
Memory Index Score (MIS)		X3		[]	[]	[]	[]	[]	
		X2	Indice de catégorie						
		X1	Indice choix multiples						
								MIS =	/15
ORIENTATION		[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville							___/6
© Z. Nasreddine MD		www.mocatest.org		(Normal ≥ 26/30)		TOTAL		___/30	
Administré par: _____				Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans		MIS =		/15	
Entraînement et certification requis pour assurer la précision.									

Annexe 5. Test de Fagerström : addiction au tabac

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Test de Fagerström simplifié en deux questions

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après plus d'1 heure	0

Interprétation selon les auteurs :

- 0-1 : pas de dépendance ;
- 2-3 : dépendance modérée ;
- 4-5-6 : dépendance forte.

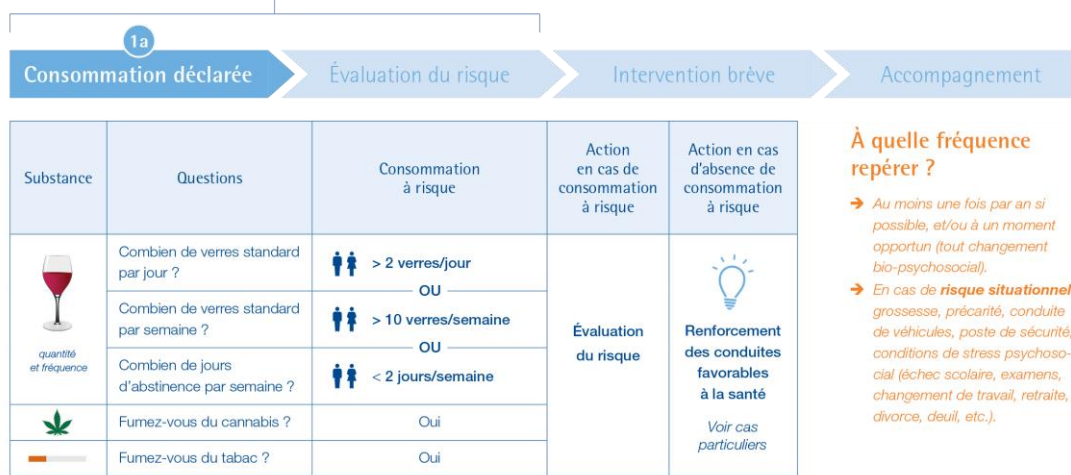
Annexe 6. Fiche HAS : outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève – alcool, cannabis, tabac chez l'adulte

Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève

ALCOOL, CANNABIS, TABAC CHEZ L'ADULTE

Alcool, tabac et cannabis sont les 3 substances psychoactives les plus consommées en France. Le repérage précoce accompagné d'une intervention brève constitue une réponse individuelle à des consommations à risque de dommages physiques, psychiques ou sociaux.

REPÉRAGE PRÉCOCE



À quelle fréquence repérer ?

- Au moins une fois par an si possible, et/ou à un moment opportun (tout changement bio-psychosocial).
- En cas de **risque situationnel** : grossesse, précarité, conduite de véhicules, poste de sécurité, conditions de stress psychosocial (échec scolaire, examens, changement de travail, retraite, divorce, deuil, etc.).

Plus les consommations sont précoces, intenses, régulières, multiples et en solitaire et plus le risque de dommages augmente. De nombreux outils spécifiques sont disponibles sur les sites de Santé publique France, de la Fédération Addiction, de la Fédération Française d'Addictologie et de l'Association Addictions France.

REPÉRAGE PRÉCOCE



Questionnaire FACE (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien)

- À quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?
Jamais = 0 ; Une fois par mois ou moins = 1 ; Deux à 4 fois par mois = 2 ; Deux à 3 fois par semaine = 3 ; Quatre fois par semaine ou plus = 4 ; **Score :**
- Combien de verres standard buvez-vous, les jours où vous buvez de l'alcool ?
1 ou 2 = 0 ; 3 ou 4 = 1 ; 5 ou 6 = 2 ; 7 à 9 = 3 ; 10 ou plus = 4 ; **Score :**
- Est-ce que votre entourage vous a fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ?
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**
- Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ?
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**
- Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ?
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**

Interprétation du score total : hommes (H) / femmes (F)
Risque faible ou nul : H moins de 5 ; F moins de 4 : **renforcement des conduites favorables à la santé**
Consommation excessive probable : H 5 à 8 ; F 4 à 8 : **intervention brève**
Dépendance probable : H et F plus de 8 : **proposer une consultation d'addictologie**

Pratiques à risque majorant les dommages

- Consommation épisodique massive (binge drinking, biture expresse, ivresse aiguë) : à partir de 6 verres standard (soit 60 g d'alcool) par occasion.
- Association avec le cannabis ou d'autres substances psychoactives.

Zéro alcool chez la femme dès le projet de grossesse
www.agir-pour-bebe.fr



Verre standard = 10 grammes d'alcool pur soit :
25 cl de boissons à 5° (bière, sodas alcoolisés [alcopops-prémix]),
10 cl de vin à 12°, 7 cl de vin cuit à 18°, 3 cl d'alcool à 40°
(whisky, vodka), 2,5 cl d'alcool à 45° (pastis, digestif)

Situations particulières entraînant une majoration du risque de dommages

- Toute consommation pendant la grossesse est à risque.
- Risque fœtal lié à la consommation d'alcool chez les femmes jeunes.
- Toute consommation régulière d'alcool en dessous de 25 ans est à risque.
- Interactions alcool-médicaments.
- Maladies chroniques et précautions par rapport à l'alcool.
- Consommation d'alcool par les patients âgés, affectés de troubles psychiatriques ou prenant des médicaments psychotropes.





Questionnaire CAST (Cannabis Abuse Screening Test)

1. Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?
2. Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?
3. Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?
4. Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?
5. Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y parvenir ?
6. Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...) ?

Une réponse positive : information minimale sur les risques

Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation : intervention brève.

Trois réponses positives ou plus doivent amener à proposer une consultation d'addictologie.

Questionnaire tabac « Fumez-vous du tabac ? »

SI OUI

Conseil d'arrêt

« Voulez-vous un dépliant/brochure, ou l'adresse d'un site concernant les risques de la consommation de tabac, les bénéfices de l'arrêt et les méthodes de sevrage ? »

Proposer un accompagnement

« Avez-vous déjà envisagé d'arrêter de fumer ? »

« Voulez-vous qu'on prenne le temps d'en parler dans une prochaine consultation ? »

SI NON

« Avez-vous déjà fumé ? »

Si non, le patient n'a jamais fumé.

Si oui :

- « pendant combien de temps ? »

- « depuis quand avez-vous arrêté ? »

REPÉRAGE PRÉCOCE



Intervention brève concernant la réduction ou l'arrêt de consommation de substance(s) psychoactive(s)

- Restituer les **résultats des questionnaires** de consommation.
- **Inform**er sur les **risques** concernant la consommation de substance.
- **Évaluer** avec le consommateur ses **risques** personnels et situationnels.
- Identifier les représentations et les **attentes du consommateur**.
- **Échanger** sur l'intérêt personnel de l'arrêt ou de la réduction de la consommation.
- **Expliquer** les méthodes utilisables pour réduire ou arrêter sa consommation.
- **Proposer** des objectifs et laisser le choix.
- **Évaluer la motivation, le bon moment et la confiance** dans la réussite de la réduction ou de l'arrêt de la consommation.
- Donner la possibilité de réévaluer dans une **autre consultation**.
- Remettre une **brochure** ou orienter vers un **site**, une application, une association, un forum...



→ Adopter une **posture partenariale** favorisant la confiance et les échanges (alliance thérapeutique).

→ Échanger avec le consommateur sur sa **motivation**, sa **confiance** dans la réussite de réduction ou d'arrêt de sa consommation et déterminer si c'est le **bon moment**, grâce à 3 **échelles** sur lesquelles il va se situer.

Motivation pour réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



Le **bon moment** pour réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



Confiance dans la réussite du projet de réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



REPÉRAGE PRÉCOCE



Accompagnement des consommateurs

Les professionnels de santé accompagnent les consommateurs de manière durable, afin de favoriser la réduction ou l'arrêt de consommation à long terme.

- Ils soutiennent l'effort de réduction des risques de dommages physiques, psychiques ou sociaux, dans une relation partenariale de confiance et d'échange.
- Ils soutiennent l'abstinence ou la modération et renforcent les autres conduites favorables à la santé (alimentation, exercice physique, etc.)
- En cas de reprise de la consommation, de survenue de dommages ou de dépendance, une consultation de type entretien motivationnel ou le recours à une consultation d'addictologie sont proposées.

- La notion d'essai dans un changement de comportement est fondamentale pour ne pas attribuer l'échec au patient mais à des circonstances.
- La rechute est davantage la règle que l'exception et chaque rechute rapproche le thérapeute et le patient du succès consolidé.



DROGUES-INFO-SERVICE.FR
107 rue de la République - 93000 La Courneuve
0 800 23 13 13

ALCOOL-INFO-SERVICE.FR
107 rue de la République - 93000 La Courneuve
0 800 985 985

tabac info service

agir pour bébé

Annexe 7. Questionnaire de CARNES : dépistage d'une addiction sexuelle et des addictions associées

Questionnaire de CARNES



Addict'AIDE
LE VILLAGE DES ADDICTIONS

Ce test permet de dépister une addiction sexuelle et des addictions associées. Il comporte 25 questions dont la réponse est oui ou non.

<https://www.addictaide.fr/parcours/carnes/>

Question n°1 : Avez-vous été victime d'abus sexuel pendant l'enfance ou l'adolescence ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°2 : Vous êtes-vous abonné ou avez-vous régulièrement acheté des revues érotiques ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°3 : Vos parents avaient-ils des troubles sexuels ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°4 : Êtes-vous souvent préoccupé par des pensées de nature sexuelle ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°5 : Avez-vous le sentiment que votre sexualité n'est pas normale ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°6 : Votre partenaire a-t-il (elle) déjà souffert ou s'est-il (elle) plaint(e) de votre comportement sexuel ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°7 : Avez-vous des difficultés à maîtriser votre comportement sexuel quand vous savez qu'il n'est pas approprié ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°8 : Vous êtes-vous déjà senti mal à l'aise vis-à-vis de votre comportement sexuel ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°9 : Votre comportement sexuel a-t-il déjà été à l'origine de difficultés pour vous ou votre famille ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°10 : Avez-vous déjà recherché de l'aide pour un comportement sexuel que vous n'aimiez pas ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°11 : Avez-vous déjà craint que des personnes puissent se renseigner sur vos activités sexuelles ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°12 : Est-ce que quelqu'un a déjà été choqué moralement par vos pratiques sexuelles ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°13 : Certaines de vos activités sexuelles sont-elles hors-la-loi ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°14 : Vous êtes-vous déjà fait la promesse d'abandonner certains aspects de votre sexualité ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°15 : Avez-vous déjà fait des efforts et échoué pour abandonner un certain type de comportement sexuel ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°16 : Devez-vous dissimuler certains aspects de votre sexualité aux autres ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°17 : Avez-vous tenté d'arrêter certaines de vos activités sexuelles ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°18 : Vous êtes-vous déjà senti dégradé par votre comportement sexuel ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°19 : Le sexe a-t-il été une façon pour vous d'échapper à vos problèmes ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°20 : Vous sentez-vous déprimé après un rapport sexuel ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°21 : Avez-vous ressenti le besoin d'espacer une certaine forme d'activité sexuelle ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°22 : Votre activité sexuelle a-t-elle déjà interféré avec votre vie familiale ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°23 : Avez-vous déjà eu des rapports sexuels avec des mineurs ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°24 : Vous sentez-vous dirigé par votre désir sexuel ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question n°25 : Pensez-vous parfois que votre désir sexuel est plus fort que vous ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Interprétation du test CARNES

- Si la réponse est « oui » à 13 questions ou plus, le patient peut être diagnostiqué comme dépendant sexuel.

Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ?

Le repérage précoce de la fragilité chez les personnes âgées a pour objectif d'identifier les déterminants de la fragilité et d'agir sur ces déterminants afin de retarder la dépendance dite « évitable » et de prévenir la survenue d'événements défavorables.

Cette fiche vise à répondre aux questions qui se posent sur son organisation et ses modalités en soins ambulatoires.

Un état potentiellement réversible

La Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG) a adopté en 2011 la définition suivante de la fragilité :

« La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible » (Rolland 2011).

Une prévalence très variable, un repérage le plus simple et le plus précoce possible

Deux modèles de critères de fragilité sont validés.

Un modèle fondé sur un phénotype « physique » qui évalue la présence chez les personnes d'un âge ≥ 65 ans de 5 critères : perte de poids involontaire de plus de 4,5 kg (ou $\geq 5\%$ du poids) depuis 1 an, épuisement ressenti par le patient, vitesse de marche ralentie, baisse de la force musculaire et sédentarité. Les patients sont dits fragiles en présence de 3 critères ou plus. Ils sont dits « pré-fragiles » si au moins un des critères est présent. Si aucun des critères n'est présent ils sont considérés comme robustes (Fried 2001).

Un autre modèle de fragilité prend en compte des critères fondés sur l'intégration de facteurs cognitifs et sociaux, regroupés sous le terme de « fragilité multi-domaine » intégrant : cognition, humeur, motivation, motricité, équilibre, capacités pour les activités de la vie quotidienne, nutrition, condition sociale et comorbidités (Rockwood 2005).

La prévalence de la fragilité dépend de la définition utilisée. Cela est souligné par l'analyse de la littérature avec une prévalence moyenne de 10 %, mais des variations qui peuvent aller de 5 à 58 %. Dans l'étude SHARE réalisée dans 10 pays européens la prévalence de la fragilité selon le phénotype de Fried a été évaluée pour la France à 15,5 % parmi les sujets âgés de plus de 65 ans vivant à domicile (Santos-Eggimann 2009). Cette prévalence augmente avec l'âge et elle est plus importante chez les femmes.

► Les points clés

- Le repérage de la fragilité permet de prédire le risque de perte d'autonomie, de chutes, d'institutionnalisation, de décès et d'hospitalisation dans un délai de 1 à 3 ans.
- On peut proposer comme champ du repérage les personnes âgées de plus de 70 ans, indemnes de maladie grave, sans dépendance avérée, et à l'initiative d'un soignant soupçonnant une fragilité.
- Faute d'un outil de repérage uniformément validé et fiable, les professionnels peuvent utiliser un questionnaire dérivé du phénotype de Fried qui est le mieux étudié vis-à-vis du risque d'entrée dans la dépendance, en lui ajoutant une ou deux questions intégrant les dimensions cognitive et sociale.
- L'implication des services sociaux et d'aide à la personne dans le repérage est une voie à explorer et à évaluer.
- Le repérage de la fragilité est la première étape d'une séquence comprenant l'évaluation globale de la personne et la planification d'interventions de prévention formalisées dans un plan personnalisé de soins (PPS).

La référence pour diagnostiquer et évaluer la fragilité est la réalisation d'une évaluation gériatrique globale fondée sur le modèle multidimensionnel de l'évaluation gériatrique standardisée (EGS).

Il n'est cependant ni faisable ni pertinent de soumettre un grand nombre de personnes âgées vivant à leur domicile à une EGS, qui est un processus long et requérant des compétences gériatriques auxquelles il n'est pas toujours facile d'accéder en ambulatoire. **Cela pose la question d'un outil de repérage simple à utiliser** en soins primaires et qui, sans remplacer l'EGS, permette de sélectionner les personnes susceptibles d'en bénéficier.

Ce repérage nécessite l'utilisation d'outils qui doivent répondre à 3 exigences (accord d'experts) :

- simplicité d'utilisation par tous les membres de l'équipe de soins de premier recours, et accessibilité aux aides-ménagères et travailleurs sociaux ;
- sensibilité élevée pour identifier la fragilité par rapport aux résultats de l'EGS et bonne valeur prédictive négative vis-à-vis des événements défavorables tels qu'incapacités vis-à-vis des activités de la vie quotidienne (AVQ), chutes et hospitalisations ;
- validation en soins de premier recours.

Une question essentielle est le champ de ce repérage.

► Un repérage opportuniste après 70 ans

Le repérage de la fragilité permet de prédire le risque de perte d'autonomie (niveau de preuve élevé), de chutes, d'institutionnalisation, de décès et d'hospitalisation des personnes âgées de 65 ans ou plus (niveau de preuve modéré), dans un délai de 1 à 3 ans.

La réversibilité de la fragilité n'est pas en règle générale spontanée et nécessite le plus souvent des interventions. Des interventions gériatriques fondées sur l'EGS et la coopération avec les acteurs des soins primaires peuvent réduire le risque d'hospitalisation des sujets âgés fragiles. L'obtention d'un bénéfice sur les risques de dépendance, de déclin fonctionnel et d'institutionnalisation est également possible (niveau de preuve modéré).

D'autres bénéfices potentiels peuvent découler du repérage de la fragilité : l'adaptation de la prise en charge des comorbidités et l'ajustement de la prise en charge en cas d'hospitalisation. Inversement il peut permettre à des sujets qui ne sont pas fragiles d'accéder à certains soins qui leur sont parfois refusés du fait de leur âge.

Le repérage de la fragilité ne s'adresse pas aux patients atteints d'une pathologie sévère source de perte d'autonomie (démences, dépression sévère, AVC, insuffisance cardiaque, Parkinson, etc.) pour lesquels la réalisation directe d'une EGS paraît préférable, compte tenu de la valeur prédictive négative insuffisante des outils de repérage dans ce cas.

Pour les patients atteints de cancer le questionnaire G8 (Oncodage) peut constituer une alternative à la réalisation

systématique d'une EGS, bien qu'il n'ait été validé qu'en milieu hospitalier.

Le niveau de validation des outils de repérage disponibles est insuffisant pour établir un diagnostic de fragilité et prendre des décisions sur la base de leurs seuls résultats. Enfin, la prévalence de la fragilité est faible avant 70 ans.

L'ensemble de ces éléments ne permet pas de préconiser un repérage universel de la fragilité ; le repérage gradué selon la présence de pathologies expose à méconnaître un nombre significatif de sujets fragiles mais indemnes de comorbidité ; **le repérage opportuniste peut être préconisé pour des raisons d'efficacité, afin de cibler les indications de l'EGS lorsqu'un soignant soupçonne une fragilité.**

En considérant le ratio entre la prévalence de la fragilité et les bénéfices potentiels des interventions, **on peut proposer comme champ du repérage les personnes âgées de plus de 70 ans, indemnes de maladie grave, sans dépendance avérée, et à l'initiative d'un soignant soupçonnant une fragilité.**

► Un questionnaire à valider en soins primaires

Plusieurs questionnaires sont disponibles pour le repérage de la fragilité en soins primaires, mais leurs performances vis-à-vis des résultats de l'EGS et les délais avec lesquels ils prédisent les événements défavorables sont hétérogènes : il n'existe pas de consensus sur un outil uniformément fiable.

Dans ce contexte, les professionnels peuvent utiliser des outils dérivés du phénotype de Fried qui est le mieux étudié vis-à-vis du risque d'entrée dans la dépendance ; on peut leur associer quelques questions prenant en compte les dimensions cognitive et sociale, sans toutefois dépasser une dizaine d'items. **Le questionnaire élaboré par le gérontopôle de Toulouse correspond à ces critères et il a été retenu comme pertinent par la SFGG et le Conseil national professionnel de gériatrie (CNP) pour le repérage de la fragilité en soins primaires.** Il est nécessaire de le valider de façon prospective.

Le repérage peut être réalisé par le médecin traitant ou par un autre soignant de premier recours : infirmière, pharmacien, kinésithérapeute, aide-soignante, etc.

L'implication des services sociaux et d'aide à la personne dans le repérage est un élément majeur : la détection précoce des signes de fragilité par les travailleurs sociaux qui réalisent des évaluations en réponse aux demandes d'APA et par les aides-ménagères au domicile, grâce à l'utilisation d'outils adaptés, est une voie à explorer et à évaluer.

Il est préférable de former les professionnels à la démarche de repérage.

Le repérage de la fragilité ne doit être envisagé et réalisé que comme la première étape d'une séquence comprenant l'évaluation globale de la personne et la planification d'interventions visant à prévenir la perte d'autonomie, les chutes, l'institutionnalisation et l'hospitalisation.

Juin 2013

L'évaluation fondée sur l'EGS peut être faite en hôpital de jour gériatrique ou en ambulatoire, en recourant à une équipe mobile gériatrique, à un réseau de santé personnes âgées, etc. Elle doit s'attacher à évaluer les comorbidités, l'environnement social et économique qui modulent l'expression de la fragilité. Elle doit conduire à des interventions « multi domaines » de prévention qui peuvent porter sur :

- l'activité physique adaptée et la lutte contre la sédentarité ;
- la nutrition ;
- la réduction de la polymédication et l'optimisation thérapeutique ;
- la mise en place d'aides sociales, l'adaptation de l'environnement et la mobilisation des liens sociaux.

Ces interventions doivent être formalisées dans le cadre d'un plan personnalisé de soins (PPS).

La réalisation de l'évaluation et des interventions en ambulatoire pour une majorité des patients suppose de développer l'offre collective de prévention par les acteurs des soins primaires.

Un repérage négatif doit être répété si la situation du patient se modifie (événement de vie, pathologie incidente, etc).

► Indicateurs de pratique clinique

- Taux des patients âgés de 70 ans ou plus pour lesquels le résultat du repérage de la fragilité est inscrit dans le dossier médical.

► Exemple de réalisation ou de projet en cours

- Le gérontopôle de Toulouse a développé une grille de repérage de la fragilité en soins primaires dans le cadre d'une expérimentation et cette grille a été retenue par la SFGG et le CNPG (cf. annexe).
- Le projet pilote « article 70 » du 18^e arrondissement de Paris a élaboré un questionnaire spécifique destiné à être utilisé par les aides-ménagères.

La note de méthodologie et de synthèse bibliographique annexée à ce document est disponible sur le site.

Personne à prévenir pour le RDV :
 Nom :
 Lien de parenté :
 Tél :
 Nom du médecin traitant :
 Tél :
 Email :
 Nom du médecin prescripteur :
 Tél :



Informations patient

Nom :
 Nom de jeune fille :
 Prénom :
 Date de naissance :
 Tél :
 Adresse :

PROGRAMMATION HÔPITAL DE JOUR D'ÉVALUATION DES FRAGILITÉS ET DE PRÉVENTION DE LA DÉPENDANCE

Patients de 65 ans et plus, autonomes (ADL $\geq$ 5/6), à distance de toute pathologie aiguë.

REPÉRAGE			
	Oui	Non	Ne sait pas
Votre patient vit-il seul ?	☐	☐	☐
Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ?	☐	☐	☐
Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ?	☐	☐	☐
Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ?	☐	☐	☐
Votre patient se plaint-il de la mémoire ?	☐	☐	☐
Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ?	☐	☐	☐

Si vous avez répondu OUI à une de ces questions :

Votre patient vous paraît-il fragile : ☐ OUI ☐ NON

Si oui, votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour : ☐ OUI ☐ NON

PROGRAMMATION

Dépistage réalisé le :

Rendez-vous programmé le :

Médecin traitant informé : ☐ OUI ☐ NON

Pour la prise de rendez-vous :

Contacter par e-mail : geriatga.evalide@chu-toulouse.fr

Faxer la fiche et remettre l'original au patient (le centre d'évaluation contactera le patient dans un délai de 48 heures).

Si nécessité d'un transport VSL, merci de faire la prescription.

Juin 2013

FICHE DE MODIFICATIONS DE SITUATIONS À DOMICILE

À REMPLIR EN DEHORS DE L'URGENCE

(Urgence = état de santé qui change du jour au lendemain, ou absence soudaine de l'aidant professionnel ou familial)

Nom de la personne aidée : âge : ans

Signalement fait par : en date du : / /

Son environnement habituel

Vit seule	☐ oui	☐ non
Isolée	☐ oui	☐ non
Passage d'une IDE	☐ oui	☐ non
Portage des repas	☐ oui	☐ non

Son environnement a changé

☐ Vit seule	☐ Aidant(e) familial(e) fatigué(e)
☐ Est isolée	
☐ Arrêt des passages d'une IDE	
☐ Dysfonctionnement / repas	

D'habitude

J'interviens chez la personne pour :

Le lever	☐
Le coucher	☐
La toilette	☐ haut ☐ bas
Donner son traitement	☐
Préparation repas	☐ matin ☐ midi ☐ soir
L'aide au repas	☐ matin ☐ midi ☐ soir
Le ménage	☐
Le repassage	☐
Les sorties	☐
Autres	☐

La personne accepte l'intervention facilement
☐ oui ☐ non

Ce n'est plus comme d'habitude

Je passe plus de temps pour ces interventions :

☐
☐
☐ haut ☐ bas
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐ C'est plus difficile ☐ Refuse
☐ J'observe que certaines activités qu'elle fait seule sont plus difficiles

D'habitude quand j'interviens, elle :

Est d'humeur gaie	☐ oui ☐ non
Communique facilement	☐ oui ☐ non
Me reconnaît	☐ oui ☐ non
Sait quand je passe	☐ oui ☐ non

Ce n'est plus comme d'habitude, elle :

☐ Semble plus triste
☐ Est parfois agressive ☐ Est plus distante
☐ Me reconnaît plus difficilement
☐ Oublie parfois mes passages

À remplir par le responsable de secteur du SAAD

Nom du responsable du secteur :	Coordonnées ☎ :
Fiche de modifications remplie par un : ☐ Agent à domicile ☐ Employé à domicile ☐ AVS Nombre de passage par semaine : Intervient au domicile depuis le : / /	Coordonnées ☎ :

Nature des modifications à domicile

Nutrition	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave
Diminution autonomie	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave
Trouble du comportement	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave
Trouble de la mémoire	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave
Difficulté de l'aidant	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave
Rupture intervention extérieure	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave
Problème financier	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave
Autres	☐	☐ Récent	☐ S'aggrave

Identification de la problématique au domicile : le / /

Acteurs alertés autour de la problématique : le / /

Entourage : ☐ Familial ☐ Personne de confiance ☐ Curateur/Tuteur

Professionnels : ☐ Médecin traitant ☐ IDE libérale

☐ Ergothérapeute de l'AMSAV ☐ SSIAD AMSAV ☐ Espoir et santé centre de soins

☐ SSIAD autre ☐ Kinésithérapeute ☐ Service social

☐ Autre (précisez :)

Professionnels intervenant suite à l'alerte : le / /

☐ Médecin traitant ☐ IDE libérale

☐ Ergothérapeute de l'AMSAV ☐ SSIAD AMSAV 6 ☐ Espoir et santé centre de soins 1

☐ SSIAD autre 1 ☐ Kinésithérapeute ☐ Service social

☐ Autre (précisez : réseau paris nord.....)

Nature des interventions proposées : le / /

Interventions :

Résultats :

Suivi :

Réactualisation :

Références bibliographiques

1. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation*. 2018;138(11):1100-12.
2. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140(2):e98-e124.
3. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, Freiberg MS. HIV and Cardiovascular Disease: From Insights, to Interventions *Lancet HIV*. 2020;7(4):e279-e293.
4. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(7):810-18.
5. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P et al. for the ANRS EN20 Mortalité 2010 Study Group. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey). *AIDS*. 2014;28(8):1181-91.
6. Goehringer F, Bonnet F, Salmon D, Cacoub P, Paye A, Chene G et al. Causes of Death in HIV-Infected Individuals with Immunovirologic Success in a National Prospective Survey. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(2):187-93.
7. Sellier P, Hamet G, Brun A, Ponscarne D, De Castro N, Alexandre G et al. COREVIH Ile-de-France-Est research group. Mortality of People Living with HIV in Paris Area from 2011 to 2015. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(5):373-80.
8. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614-22.
9. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*;24(8):1228-30.
10. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283-96
11. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1119-27.
12. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection : carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009;23(14):1841-9.
13. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):600-7.
14. Sacre K, Hunt PW, Hsue PY, Maidji E, Martin JN, Deeks SG, et al. A role for cytomegalovirus-specific CD4+CX3CR1+ T cells and cytomegalovirus-induced T-cell immunopathology in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2012;26(7):805-14.
15. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS*. 2016;30(10):1495-509.
16. Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(2):209-16.
17. Baldé A, Lang S, Wagner A, Ferrieres J, Montaye M, Tattevin P, et al. Trends in the risk of myocardial infarction among HIV-1-infected individuals relative to the general population in France: Impact of gender and immune status. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210253
18. Mc Cord J, Jneid H, Hollender JE, de Lemos, JA, Cercek B, Hsue P, et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infection. *Circulation*. 2008;117(14):1897-907.
19. White JR, Chang CC, So-Armah KA, Stewart JC, Gupta SK, Butt AA et al. Depression and human immunodeficiency virus infection are risk factors for incident heart failure among veterans: Veterans Aging Cohort Study. *Circulation*. 2015;132(17):1630-8.
20. Worm W, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes : The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D : A : D) study. *J Infect Dis*. 2010;201(3):318-30.
21. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, partisan M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on

- HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1228-38.
22. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(6):e291-e300.
23. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):160-6.
24. Sabin CA, Ryom L, D'Arminio Monforte A, Hatleberg CI, Pradier C, El-Sadr W, et al. Abacavir use and risk of recurrent myocardial infarction. *AIDS*. 2018;32(1):79-88.
25. Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1278-80.
26. Smit M, Van Zoest RA, Nichols BE, Vaartjes I, Smit C, van der Walk M, et al. Cardiovascular disease prevention policy in human immunodeficiency virus: recommendations from a modeling study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(5):743-50.
27. Rein SM, Lodi S, Logan R, Touloumi G, Antoniadou A, Wittkop L, et al. Integrase strand-transfer inhibitor use and cardiovascular events in adults with HIV: An emulation of target trials in the HIV-CAUSAL and ART-CC Collaborations. *Lancet HIV*. 2023;10(11):e723-e732.
28. Drozd DR, Kitahata MM, Altoff KN, Zhang J, Ganje SJ, Napravnik S, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared With the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(5):568-76.
29. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
30. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med*. 1994;154(2):169-75.
31. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, Kundu S, Vasan R, Tindle HA, et al. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(7):642-50.
32. Achhra AC, Lyass A, Borowski L, Bogorodskaya M, Plutzky J, Masasro JM, et al. Assessing Cardiovascular Risk in People Living with HIV: Current Tools and Limitations. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2021;18(4):271-79.
33. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, Ning H, Delaney JA, Heckbert SR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus: a study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):155-62.
34. Thompson-paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, Pallela FJ, Skarbinski J, et al. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1508-16.
35. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: the data-collection on adverse effects of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):214-23.
36. Delabays B, Cavassini M, Damas J, Beuret H, Calmy A, Hasse B, et al. Cardiovascular risk assessment in people living with HIV compared to the general population. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(4):689-99.
37. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
38. Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, Gerard Y, Neau D, Lazaro E, et al. Evolution of comorbidities in people living with HIV between 2004 and 2014: cross-sectional analyses from ANRS CO3 Aquitaine cohort *BMC Infect Dis* 2020 Nov 16;20(1):850.
39. van Zoest RA, Wit FW, Kooij KW, van der Valk M, Schouten J, Kootstra NA, et al. Higher prevalence of hypertension in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy is associated with changes in body composition and prior stavudine exposure. *AGEHIV Cohort Study Group. Clin Infect Dis*. 2016;63(2):205-13.
40. Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S, Muriel A, García Fraile LJ, Ortiz E, Mena de Cea A et al. Metabolic-related outcomes after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in adults with Human Immunodeficiency Virus: a multicenter prospective cohort study. *Clin Inf Dis*. 2023;76(3):e652-e660.
41. Verburgh ML, Wit FW, Boyd A, Verboeket SO, Reiss P, van der Valk M. One in 10 virally suppressed persons with HIV in The Netherlands experiences ≥10% weight gain after switching to tenofovir alafenamide and/or integrase strand transfer inhibitor. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac291.
42. Mallon PWG, Brunet L, Fusco JS, Prajapati G, Beyer A, Fusco GP, Wohlfeiler MB. Lipid changes after switch from TDF to TAF in the OPERA cohort: LDL cholesterol and triglycerides. *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(1):ofab621.
43. Milinkovic A, Berger F, Arenas-Pinto A, Mauss S. Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back. *AIDS*. 2019;33(15):2387-91.

44. Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, De Socio GV, Passerini S. The effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) on liver enzymes, glucose, and lipid profile. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:5515-20.
45. Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naïve, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. ECHO and THRIVE Study Groups. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):425-34.
46. Orkin C, Elion R, Thompson M, Rockstroh JK, Alvarez Bognar F, Xu ZJ, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy. *AIDS.* 2021;35(1):91-9.
47. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291-e300.
48. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative changes of lipid levels in treatment-naïve, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin Drug Investig.* 2015;35(3):211-9.
49. Palella FJ, Hou Q, Li J, Mahnken J, Carlson KJ, Durham M, Ward D, et al. Weight gain and metabolic effects in persons with HIV who switch to ART regimens containing integrase inhibitors or tenofovir alafenamide. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2023;92(1):67-75.
50. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381(9):803–15.
51. Calza L, Borderi M, Colangeli V, Miani T, Nuti B, Bon I, et al. Weight gain in treatment-naïve HIV-1 infected patients starting abacavir/lamivudine/dolutegravir or tenofovir alafenamide/emtricitabine/bictegravir. *AIDS.* 2022;36(1):153-55.
52. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37.
53. Ocampo A, Domingo P, Fernández P, Diz J, Barberá JR, Sepúlveda MA, et al. Lipid changes and tolerability in a cohort of adult HIV-infected patients who switched to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir due to intolerance to previous combination ART: the PRO-STR study. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(8):2171-76.
54. Hagins D, Orkin C, Daar ES, Mills A, Brinson C, DeJesus E, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med.* 2018;19(10):724-33.
55. Nelson M, Winston A, Hill A, Mngqibisa R, Bassa A, Orkin C, et al. Efficacy, safety and central nervous system effects after switch from efavirenz/tenofovir/emtricitabine to doravirine/tenofovir/lamivudine. *AIDS.* 2021;35(5):759-67.
56. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV.* 2020;7(1):e16-e26.
57. Van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, Scholten S, Wohlfeiler M, Ajana F. Improvement in metabolic health parameters at week 48 after switching from a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen to the 2-drug regimen of dolutegravir/lamivudine: The TANGO Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;87(2):794-800.
58. Bendala-Estrada AD, Diaz-Almiron M, Busca C, Mican R, Cadiñanos J, Montes ML, et al. Change in metabolic parameters after switching from triple regimens with tenofovir alafenamide to dolutegravir-based dual therapy. *Bi-lipid study.* *HIV Med.* 2023;24(5):558-67.
59. Gonzalez-Cordon A, Assoumou L, Camafort M, Domenech M, Guaraldi G, Domingo P, et al. Switching from boosted PIs to dolutegravir in HIV-infected patients with high cardiovas
60. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
61. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Smith GD, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(1):CD004816.
62. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-99.
63. Coburn SB, Lang R, Zhang J, Palella FJ, Horberg MA, Castillo-Mancilla J, et al. Statins utilization in adults with HIV: the treatment gap and predictors of statin initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;91(5):469-78.
64. Aslangul E E, Assoumou L, Bittar R, Valantin MA, Kalmykova O ; Peytavin G, et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors : a randomized trial. *AIDS.* 2010;24(1):77-83.
65. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, Crane PK, Harrington RD, Knopp RH, et al. Comparative effectiveness and toxicity of statins among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):387-95.
66. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines

- for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
67. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):353-61.
 68. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10349):380-390.
 69. Oh PC, Jang AY, Ha K, Kim M, Moon J, Suh SY, et al. Effect of Atorvastatin (10 mg) and Ezetimibe (10 mg) Combination Compared to Atorvastatin (40 mg) Alone on Coronary Atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2021;154(1):22-8
 70. Boccara F, Kumar PN, Caramelli B, Calmy A, Lopez JAG, Bray S, et al. Evolocumab in HIV-infected patients with dyslipidemia: primary results of the randomized, double-blind BEIJERINCK study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2570-84.
 71. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313603/fr/repatha-evolocumab.
 72. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-64.
 73. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
 75. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
 76. Beliard S, Bonnet F, Bouhanick B, Bruckert E, Cariou B, Charrière S, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab*. 2016;42(6):398-408.
 78. Lederberger B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):111-9.
 79. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2012;26(3):303-14.
 80. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV : a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44575
 81. McMahon CN, Petoumenos K, Hesse K, Carr A, Cooper DA, Samaras K. High rates of incident diabetes and prediabetes are evident in men with treated HIV followed for 11 years. *AIDS*. 2018;32(4):451–59.
 82. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):499-505.
 83. Kousignan I, Sautereau A, Vigouroux C, Cros A, Kretz S, Viard JP, Slama L. Diagnosis, risk factors and management of diabetes mellitus in HIV-infected persons in France: a real-life setting study. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250676.
 84. Riyaten P, Salvadori N, Traisathit P, Ngo-Giang-Huong N, Cressey TR, Leenasirimakul P, et al. New-onset diabetes and antiretroviral treatments in HIV-infected adults in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):453-9.
 85. O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodriguez L, Vo DT, Butler AM, Olsen MA, Powderly WG. Integrase strand transfer inhibitors are associated with incident diabetes mellitus in people with HIV. *Clin Infect Dis*. 2022;75(12):2060-5.
 86. Ursenbach A, Max V, Maurel M, Bani-Sadr F, Ganeux-Brunon A, Garaffo R, et al. Incidence of diabetes in HIV-infected patients treated with first-line integrase strand transfer inhibitors: a French multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(11):3344-8.
 87. Taramasso L, Suillace N, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, De Socio GV, et al. Incident diabetes in course of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2023 ;37(8):1269-76.
 88. HAS : Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Octobre 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf
 89. HAS. Diabète de type 2 : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique. Juin 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974886/fr/diabete-de-type-2-strategie-medicamenteuse-du-contrôle-glycemique#toc_1_1_2
 90. Song IH, Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Zamek-Gliszczynski MJ, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(4):400-7.
 91. EACS guidelines Version 11.0 October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
 92. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
 93. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of

- hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98.
94. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; American Heart Association ; World Heart Federation ; International Atherosclerosis Society ; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
 95. Maffezzoni F, Porcelli T, Delbarba A, Pezzaioli LC, Properzi M, Cappelli C, et al. Hypogonadism and bone health in men with HIV. *Lancet HIV*. 2020;7(11): e782-e90.
 96. Rochira V, Diazzi C, Santi D, Brigante G, Ansaloni A, Decaroli MC et al. Low testosterone is associated with poor health status in men with human immunodeficiency virus infection: a retrospective study. *Andrology*. 2015;3(2):298-308.
 97. Lachatre M, Pasquet A, Ajana F, Soudan B, Quertainmont Y, Lion G, et al. Hypogonadism: a neglected comorbidity in young and middle-aged HIV-positive men on effective cART. *AIDS*. 2022;36(8):1061-71.
 98. De Vincentis S, Decaroli MC, Fanelli F, Diazzi C, Mezzullo M, Morini F, et al. Health status is related to testosterone, estrone and body fat: moving to functional hypogonadism in adult men with HIV. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(1):107-122.
 99. Capeau J, Lagathu C, Bereziat V, Feve B. Recent data on adipose tissue, insulin resistance, diabetes and dyslipidaemia in antiretroviral therapy controlled HIV-infected persons. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(3):141-7.
 100. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol*. 2019;15(2):83-90.
 101. Loh NY, Humphreys E, Karpe F, Tomlinson JW, Noordam R, Christodoulides C. Sex hormones, adiposity, and metabolic traits in men and women: a Mendelian randomisation study. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3): 407-16.
 102. Rebeiro PF, Jenkins CA, Bian A, et al. Risk of Incident Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Their Relationships With Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy Among Persons With Human Immunodeficiency Virus in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2234-e42.
 103. Lake JE, Trevillyan J. Impact of Integrase inhibitors and tenofovir alafenamide on weight gain in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(3) 148-51.
 104. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):e1-34.
 105. Dohle G-R AS, Bettocchi C, Jones T-H, Kliesch S. EAU Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology. 2019. Accessed December 26, 2023.
 106. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 2018;6(2):272-85.
 107. Andany N, Kennedy VL, Aden M, Loutfy M. Perspectives on menopause and women with HIV. *Int J Womens Health*. 2016;8:1-22.
 108. Santulli P, de Villardi D, Gayet V, Lafay Pillet MC, Marcellin L, Blanchet V, et al. Decreased ovarian reserve in HIV-infected women. *AIDS*. 2016;30(7):1083-8.
 109. de Pommerol M, Hessamfar M, Lawson-Ayayi S, Neau D, Geffard S, Farbos S, et al. Menopause and HIV infection: age at onset and associated factors, ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Int J STD AIDS*. 2011;22(2):67-72.
 110. Harslof M, Knudsen AD, Benfield T, Nordestgaard BG, Feldt-Rasmussen U, Nielsen SD. No evidence of increased risk of thyroid dysfunction in well treated people living with HIV. *AIDS*. 2018;32(15):2195-9.
 111. Properzi M, Della Giustina T, Mentasti S, Castelli F, Chiesa A, Gregori N, et al. Low prevalence of symptomatic thyroid diseases and thyroid cancers in HIV-infected patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):19459.
 112. HAS. Prise en charge des dysthyroïdies chez l'adulte. 4 novembre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/prise_en_charge_des_dysthyroidies_chez_ladulte_-_note_de_cadrage.pdf.
 113. Collège des enseignants d'endocrinologie demm. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques; 20 octobre 2021.
 114. Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, Kovacs JA. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):739-48.
 115. Mary-Krause M, Billaud E, Poizot-Martin I, Simon A, Dhiver C, Dupont C, et al. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients: impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(12):1627-35.
 116. Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink HJ, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clin Infect Dis*. 2017;64(10):1413-21.

117. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthes N, Lawson-Ayayi, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS*. 2008;22(3):395-402.
118. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):108-14.
119. Shaiykova A, Pasquet A, Goujard C, Lion G, Durand E, Bayan T et al. Reduced bone mineral density among HIV-infected, virologically controlled young men: prevalence and associated factors. *AIDS*. 2018;32(18):2689-96.
120. Stone B, Dockrell D, Bowman C, McCloskey E. HIV and bone disease. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):66-77.
121. Hoy JF, Grund B, Roediger M, Schwartz AV, Shepherd J, Avihingsanon A, et al. Immediate initiation of antiretroviral therapy for HIV infection accelerates bone loss relative to deferring therapy. *J Bone Miner Res*. 2017;32(9):1945-55.
122. Assoumou L, Katlama C, Viard JP, Bentata M, Simon A, Roux C, et al. Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV-1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia. *AIDS*. 2013;27(15):2425-30.
123. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26(7):825-31.
124. Duivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS*. 2009;23(7):817-24.
125. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir. *J Infect Dis*. 2011;203(12):1791-1801.
126. Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of osteoporosis in patients living with HIV. A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(1):1-8.
127. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):52-8.
128. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, Wallet C, Gerstoft J, Russel C, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1. *Lancet HIV*. 2015;2(11):e464-473.
129. Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, Pappa K. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults over 144 weeks. *AIDS*. 2015;29(18):2459-64.
130. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczek D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-72.
131. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(1):43-52.
132. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9835):2429-38.
133. Prieto-Alhambra D, Guerri-Fernandez R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 66(1):90-5.
134. Premaor MO, Compston JE. The Hidden Burden of Fractures in People Living With HIV. *JBMR Plus*. 2018;2(5):247-56.
135. Questionnaire d'activité physique de L'observatoire national de l'activité physique et de la sédentarité (ONAPS-PAQ) ; Grille de lecture et d'interprétation 2021. <https://onaps.fr/wp-content/uploads/2021/10/Grille-ONAPS-PAQ.pdf>.
136. Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par autoquestionnaire fréquentiel. 2021. <http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php>.
137. Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M, Viard JP, Valantin MA, Missy P, et al. Effect of alendronate on HIV-associated osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 96-week trial (ANRS 120). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):972-80.
138. Ofotokun I, Collins LF, Titanji K, Foster A, Moran CA, Sheth AN, et al. Antiretroviral therapy-induced bone loss is durably suppressed by a single dose of zoledronic acid in treatment-naïve persons with HIV: A Phase IIB Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1655-63.

139. Hoy JF, Richardson R, Ebeling PR, Rojas J, Pocock N, Kerr SJ, et al. Zoledronic acid is superior to tenofovir disoproxil fumarate-switching for low bone mineral density in adults with HIV. *AIDS*. 2018;32(14):1967-1975.
140. Rezamand G, Estêvão MD, Morvaridzadeh M, Akbari A, Tabaeian SP, Pizarro AB, Effects of vitamin D supplementation on bone health and bone-related parameters in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2022;44(2):e11-25.
141. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debais F, Fardellone P, et al. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine*. 2020;87(1):25-9.
142. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):396-405.
143. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs ; *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2222-30
144. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803-15.
145. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2020;7(10):e666-76.
146. EACSociety [Internet]. [cité 23 sept 2023]. EACS Guidelines. Disponible sur: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
147. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of overweight and obesity in France: The 2020 Obepi-Roche study by the "Ligue Contre l'Obésité". *J Clin Med*. 2023;12(3):925.
148. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(1):50-8.
149. Garcia JM, Dong Y, Richardson P, Kramer JR, Hartman CM, Royse K, et al. Effect of HIV and antiretroviral therapy use on body weight changes in a cohort of U.S. veterans living with and without HIV. *HIV Med*. 2023;24(2):180-90.
150. Goupil de Bouillé J, Vigouroux C, Plessis L, Ghislain M, Teglas JP, Boufassa F, et al. Factors associated with being overweight and obesity in people living with HIV on antiretroviral therapy: socioclinical, inflammation, and metabolic markers. *J Infect Dis*. 2021;224(9):1570-80.
151. Parra-Rodriguez L, O'Halloran JA. HIV and obesity: updates in management strategies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023;18(2):68-74.
152. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1379-89.
153. Kanters S, Renaud F, Rangaraj A, Zhang K, Limbrick-Oldfield E, Hughes M, et al. Evidence synthesis evaluating body weight gain among people treating HIV with antiretroviral therapy - a systematic literature review and network meta-analysis. *E Clin Med*. 2022;48:101412.
154. Zheng Y, Manson JE, Yuan C, Liang MH, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Associations of weight gain from early to middle adulthood with major health outcomes later in life. *JAMA*. 2017;318(3):255-69.
155. Wu KS, Anderson C, Little SJ. Integrase strand transfer inhibitors play the main role in greater weight gain among men with acute and early HIV infection. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(1):ofaa619.
156. Grabar S, Potard V, Piroth L, Abgrall S, Bernard L, Allavena C, et al. Striking differences in weight gain after cART initiation depending on early or advanced presentation: results from the ANRS CO4 FHDH cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(3):757-68.
157. Guaraldi G, Bonfanti P, Di Biagio A, Gori A, Milić J, Saltini P, et al. Evidence gaps on weight gain in people living with HIV: a scoping review to define a research agenda. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):230.
158. Olawepo JO, Pharr JR, Cross CL, Kachen A, Olakunde BO, Sy FS. Changes in body mass index among people living with HIV who are new on highly active antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. 2021;33(3):326-36.
159. Shah S, Pilkington V, Hill A. Is tenofovir disoproxil fumarate associated with weight loss? *AIDS*. 2021;35(Suppl 2):S189-95.
160. Cindi Z, Maartens G, Bradford Y, Venter WDF, Sokhela S, Chandiwana NC, et al. Genetic associations with weight gain among South Africans who initiated dolutegravir-containing and tenofovir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;87(3):1002-9.
161. Griesel R, Maartens G, Chirehwa M, Sokhela S, Akpomiemie G, Moorhouse M, et al. CYP2B6 genotype and weight gain differences between dolutegravir and efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3902-9.

162. Dupont E, Yombi JC. Antiretroviral therapy and weight gain in antiretroviral treatment-experienced HIV patients: A review. *AIDS Rev.* 2023;25(1):54-64.
163. Milic J, Renzetti S, Ferrari D, Barbieri S, Menozzi M, Carli F, et al. Relationship between weight gain and insulin resistance in people living with HIV switching to integrase strand transfer inhibitors-based regimens. *AIDS.* 2022;36(12):1643-53.
164. Verboeket SO, Boyd A, Wit FW, Verheij E, Schim van der Loeff MF, Kootstra N, et al. Generally rare but occasionally severe weight gain after switching to an integrase inhibitor in virally suppressed AGEHIV cohort participants. *PloS One.* 2021;16(5):e0251205.
165. Cechin L, Norcross C, Oliveira A, Hopkins D, McGowan B, Post FA. Obesity and diabetes in people of African ancestry with HIV. *HIV Med.* 2023;24(4):380-88.
166. Petoumenos K, Kuwanda L, Ryom L, Mocroft A, Reiss P, De Wit S, et al. Effect of changes in body mass index on the risk of cardiovascular disease and diabetes mellitus in HIV-Positive individuals: results from the D:A:D Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;86(5):579-86.
167. Bischoff J, Gu W, Schwarze-Zander C, Boesecke C, Wasmuth JC, van Bremen K, et al. Stratifying the risk of NAFLD in patients with HIV under combination antiretroviral therapy (cART). *E Clin Med.* 2021;40:101116.
168. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(5):628-35.
169. Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S, Muriel A, García Fraile LJ, Orviz E, Mena de Cea Á, et al. Metabolic-Related Outcomes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Adults With Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e652-60.
170. Waters L, Assoumou L, González-Cordón A, Rusconi S, Domingo P, Gompels M, et al. Limited weight impact after switching from boosted protease inhibitors to dolutegravir in persons with HIV with high cardiovascular risk: a post hoc analysis of the 96-week NEAT-022 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2023;5(1):861-70.
171. O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodriguez L, Vo DT, Butler AM, Olsen MA, et al. Integrase strand transfer inhibitors are associated with incident diabetes mellitus in people with HIV. *Clin Infect Dis.* 2022;75(12):2060-5.
172. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgán T, Raffanti SP, et al. Greater weight gain in treatment-naïve persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2020;70(7):1267-74.
173. Calmy A, Tovar Sanchez T, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Leroy S, Perrineau S, et al. Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. *Lancet HIV.* 2020;7(10):e677-87.
174. Sjaarda A, Bernstein A, Sparks A, Saber S, Siegel M. Comparison of weight gain after antiretroviral switch to integrase strand transfer inhibitor or tenofovir alafenamide-based therapy. *Infection.* 2022;50(2):407-12.
175. Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. *J Int AIDS Soc.* 2021;24(4):e25702.
176. Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, Brown TT, Cohen C, Das M, et al. Weight change following antiretroviral therapy switch in people with viral suppression: pooled data from randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1440-51.
177. Orkin C, Oka S, Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV.* 2021;8(4):e185-96.
178. Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, Grinsztejn B, Eron JJ, Dawood H, et al. Cabotegravir is not associated with weight gain in HIV-uninfected individuals in HPTN 077. *Clin Infect Dis.* 2020;70(2):319-22.
179. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, Ouma SG, Hunidzarira P, Kalonji D, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet.* 2022;399(10337):1779-89.
180. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender Women. *N Engl J Med.* 2021;385(7):595-608.
181. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, et al. The integrase inhibitors dolutegravir and raltegravir exert proadipogenic and profibrotic effects and induce insulin resistance in human/simian adipose tissue and human adipocytes. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):e549-60.
182. González-Cordón A, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Switching from boosted PIs to dolutegravir decreases soluble CD14 and adiponectin in high cardiovascular risk people living with HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(9):2380-93.
183. Jung I, Tu-Sekine B, Jin S, Anokye-Danso F, Ahima RS, Brown TT, et al. Dolutegravir suppresses thermogenesis via disrupting uncoupling protein 1 expression and mitochondrial function in brown/beige adipocytes in preclinical models. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1626-36.
184. Surial B, Mugglin C, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Stöckle M, et al. Weight and metabolic changes after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir

- alafenamide in people Living With HIV : a cohort study. *Ann Intern Med.* 2021;174(6):758-67.
185. Orkin C, Eron JJ, Rockstroh J, Podzamczar D, Esser S, Vandekerckhove L, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS.* 2020;34(5):707-7.
 186. Taramasso L, Berruti M, Briano F, Di Biagio A. The switch from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen. *AIDS.* 2020;34(6):877-81.
 187. Kuo PH, Sun HY, Chuang YC, Wu PY, Liu WC, Hung CC. Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *Int J Infect Dis.* 2020;92:71-7.
 188. Hocqueloux L, Menard A, Arvieux C, Joly V, Becker A, Chéret A, et al. Weight gain following the single substitution of tenofovir disoproxil fumarate by tenofovir alafenamide in HIV-infected people from the French Dat'AIDS cohort: A propensity score-matched analysis. *HIV Med.* 2023;24(8):925-32.
 189. Shah S, Pilkington V, Hill A. Is tenofovir disoproxil fumarate associated with weight loss? *AIDS.* 2021;35(Suppl 2):S189-95.
 190. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczar D, Salazar LC, Henry K, Asmuth DM, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV.* 2021;8(7):e397-407.
 191. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis.* 2015;60(12):1852-9.
 192. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, et al. Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(5):527.
 193. Orkin C, Elion R, Thompson M, Rockstroh JK, Alvarez Bogner F, Xu ZJ, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy. *AIDS.* 2021;35(1):91-9.
 194. Mazzitelli M, Antoni MD, Castelli F, Ripamonti D, Zuglian G, Lapadula G, et al. Real-life use of Doravirine in treatment-experienced people living with HIV: A multicenter Italian study. *Medicine.* 2022;101(30):e29855.
 195. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3408871/fr/guide-du-parcours-de-soins-surpoids-et-obesite-de-l-adulte
 196. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux - Partie I : prise en charge médicale. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux-partie-i-prise-en-charge-medecale.
 197. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Patel P, DeMoor R, et al. Expanded multivariable models to assist patient selection for long-acting cabotegravir + rilpivirine treatment: clinical utility of a combination of patient, drug concentration, and viral factors associated with virologic failure. *Clin Infect Dis.* 2023;77(10):1423-31.
 198. De Malliard I, Houist AL, Peytavin G, L'Yavanc T, Bouvier M, Cappy P, et al. Gynoid fat distribution and adipocyte trapping may explain virological failure with intramuscular long-acting cabotegravir and rilpivirine. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(5):ofad217.
 199. Donga P, Emond B, Shah A, Bookhart BK, Anderson D, Vermette-Laforme M, et al. Real-world weight changes in people with HIV-1 at risk of weight gain (female, Black or Hispanic) switching from integrase strand transfer inhibitors. *J Comp Eff Res.* 2023;12(1):e220147.
 200. Bosch B, Akpomimie G, Chandiwana N, Sokhela S, Hill A, McCann K, et al. Weight and metabolic changes after switching from tenofovir alafenamide/emtricitabine (FTC)+dolutegravir (DTG), tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/FTC + DTG, and TDF/FTC/efavirenz to TDF/lamivudine/DTG. *Clin Infect Dis.* 2023;76(8):1492-5.
 201. Ramgopal MN, Castagna A, Cazanave C, Diaz-Brito V, Dretler R, Oka S, et al. Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2023;10(9):e566-77.
 202. Verburgh ML, Wit FWNM, Boyd A, Reiss P, Van der Valk M, ATHENA national observational cohort. No evidence of rapid reversibility of tenofovir alafenamide and/or integrase strand transfer inhibitor-associated weight gain. *AIDS.* 2023;37(12):1843-50.
 203. Tieosapjaroen W, Chow EPF, Fairley CK, Hoy J, Aguirre I, Ong JJ. Weight change when initiating, switching to, and discontinuing integrase strand transfer inhibitors in people living with HIV. *AIDS Patient Care STDs.* 2023;37(3):131-7.
 204. van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, Scholten S, Wohlfeiler M, Ajana F, et al. Improvement in metabolic health parameters at week 48 after switching from a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen to the 2-drug regimen of dolutegravir/lamivudine: the TANGO study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;87(2):794.
 205. Venter WDF, Sokhela S, Calmy A, Mkhondwane L, Bosch B, Chandiwana N, et al. Weight gain

- stopping/switch rules for antiretroviral clinical trials. *AIDS*. 2021;35(Suppl 2):S183-8.
206. Pourcher V, Capeau J, Dudoit Y, Boccara F, Soulié C, Ndoadoumgué AL, et al. Comparison of HIV-infected and noninfected patients undergoing bariatric surgery: The ObeVIH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2022;90(2):240-8.
 207. Sharma P, McCarty TR, Ngu JN, O'Donnell M, Njei B. Impact of bariatric surgery in patients with HIV infection: a nationwide inpatient sample analysis, 2004-2014. *AIDS*. 2018;32(14):1959-65.
 208. Kaip EA, Nguyen NY, Cocohoba JM. Antiretroviral therapy efficacy post-bariatric weight loss surgery: a case series of persons living with HIV. *Obes Surg*. 2022;32(5):1523-30.
 209. Zino L, Kingma JS, Marzolini C, Richel O, Burger DM, Colbers A. Implications of bariatric surgery on the pharmacokinetics of antiretrovirals in people living with HIV. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(5):619-35.
 210. Zivich S, Cauterucci M, Allen S, Vetter M, Vinnard C. Long-term virologic outcomes following bariatric surgery in patients with HIV. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(6):633-5.
 211. Abraham AG, Althoff KN, Jing Y, Estrella MM, Kitahata MM, Wester CW, et al. End-stage renal disease among HIV-Infected adults in North America. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):941-9.
 212. Lucas A, Wyatt CM. HIV at 40: kidney disease in HIV treatment, prevention, and cure. *Kidney Int*. 2022;102(4):740-9.
 213. Kudose S, Santoriello D, Bombback AS, Stokes MB, Batal I, Markowitz GS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int*. 2020;97(5):1006-16.
 214. Taborelli M, Suligoi B, Serraino D, Frova L, Grande E, Toffolutti F, et al. Increased kidney disease mortality among people with AIDS versus the general population: a population-based cohort study in Italy, 2006-2018. *BMJ Open*. 2022;12(12):e064970.
 215. Pourcher V, Gourmelen J, Bureau I, Bouée S. Comorbidities in people living with HIV: An epidemiologic and economic analysis using a claims database in France. *PloS One*. 2020;15(12):e0243529.
 216. Chazot R, Botelho-Nevers E, Mariat C, Frésard A, Cavalier E, Lucht F, et al. Cystatin C and urine albumin to creatinine ratio predict 5-year mortality and cardiovascular events in people living with HIV. *J Infect Dis*. 2021;223(5):885-92.
 217. Demontès M, Eymard Duvernay S, Allavena C, Jovelin T, Reynes J, Hentzien M, et al. Multimorbidity in elderly persons according to the year of diagnosis of human immunodeficiency virus infection: a cross-sectional Dat'AIDS cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):2880-8.
 218. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
 219. Brunet L, Wyatt C, Hsu R, Mounzer K, Fusco J, Fusco G. Assessing bias introduced in estimated glomerular filtration rate by the inhibition of creatinine tubular secretion from common antiretrovirals. *Antivir Ther*. 2020;25(5):287-92.
 220. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczak D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-72.
 221. Casado JL, Monsalvo M, Vizcarra P, Fontecha M, Serrano-Villar S, Moreno S. Evaluation of kidney function in HIV-infected patients receiving an antiretroviral regimen containing one or two inhibitors of the tubular secretion of creatinine. *HIV Med*. 2019;20(10):648-56.
 222. Elsevier. Elsevier Connect. [cité 23 janv 2023]. Créatinine et cystatine C. Disponible sur: [https://www.elsevier.com/fr-fr-connect/medecine/creatinine-et-cystatine-c](https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/creatinine-et-cystatine-c)
 223. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, Straseski JA, Wilhelms KW, Yu HYE, et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories. *Clin Chem*. 2022;68(4):511-20.
 224. Kooij KW, Vogt L, Wit FWNM, van der Valk M, van Zoest RA, Goorhuis A, et al. Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Infect Dis*. 2017;216(6):622-31.
 225. Fisher MC, Fazzari MJ, Felsen UR, Hanna DB, Tappan N, Wyatt CM, et al. Association of HIV and viral suppression status with hospital acute kidney injury in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2023;104(5):1008-17.
 226. Hentzien M, Dramé M, Allavena C, Jacomet C, Valantin MA, Cabié A, et al. Impact of age-related comorbidities on five-year overall mortality among elderly HIV-infected patients in the late HAART era - Role of chronic renal disease. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(4):408-14.
 227. Waziri B, Raji YE, Ekrikpo UE, Naicker S. Apolipoprotein L1 gene variants and kidney disease in patients with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2023;36(4):1119-34.

228. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Déti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One*. 2013;8(6):e66223.
229. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1359-69.
230. Ryom L, Dilling Lundgren J, Reiss P, Kirk O, Law M, Ross M, et al. Use of contemporary protease inhibitors and risk of incident chronic kidney disease in persons with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2019;220(10):1629-34.
231. Gao H, Zhang J, Yang X, Chen S, Mathew R, Weissman S, et al. The incidence and dynamic risk factors of chronic kidney disease among people with HIV. *AIDS*. 2023;37(12):1783-90.
232. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2349-55.
233. McGinnis KA, Justice AC, Moore RD, Silverberg MJ, Althoff KN, Karris M, et al. Discrimination and calibration of the Vacs Index 2.0 for predicting mortality among people with HIV in North America. *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):297-304.
234. Hentzien M, Delpierre C, Pugliese P, Allavena C, Jacomet C, Valantin MA, et al. Derivation and internal validation of a mortality risk index for aged people living with HIV: The Dat'AIDS score. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195725.
235. Rivera FB, Ansay MFM, Golbin JM, Alfonso PGI, Mangubat GFE, Menghrajani RHS, et al. HIV-Associated nephropathy in 2022. *Glomerular Dis*. 2023;3(1):1-11.
236. De Laroche M, Desbuissons G, Rouvier P, Barin F, Deray G, Caumes E, et al. APOL1 variants may induce HIV-associated nephropathy during HIV primary infection. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(5):1539-41.
237. Adnani H, Agrawal N, Khatri A, Vialet J, Zhang M, Cervia J. Impact of antiretroviral therapy on kidney disease in HIV infected Individuals - A qualitative systematic review. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2022;21:23259582221089194.
238. Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2020;17(1):11.
239. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: HIV-associated Immune Complex Kidney Disease (HIVICK). *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):e9-10.
240. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2099-107.
241. Ma J, Zheng Q, Zhang H, Wen Y, Ye W, Ye W, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in Chinese HIV-infected patients. *HIV Med*. 2022;23 Suppl 1:23-31.
242. Louw S, Gedezha MP, Mayne AL, Mayne ES. Thrombotic thrombocytopenic purpura in HIV-infected patients: new twists on an old disease. *AIDS*. 2022;36(10):1345-54.
243. Ghrenassia E, Martis N, Boyer J, Burel-Vandenbos F, Mekinian A, Coppo P. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;59:19-25.
244. Surial B, Ledergerber B, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Kovari H, et al. Changes in renal function after switching from TDF to TAF in HIV-infected individuals: a prospective cohort study. *J Infect Dis*. 2020;222(4):637-45.
245. Surial B, Béguelin C, Chave JP, Stöckle M, Boillat-Blanco N, Doco-Lecompte T, et al. Switching from TDF to TAF in HIV/HBV-coinfected individuals with renal dysfunction : a prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(2):227.
246. Walti LN, Steinrücken J, Rauch A, Wandeler G. Tenofovir alafenamide in multimorbid HIV-infected patients with prior tenofovir-associated renal toxicity. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy275.
247. Campbell L, Barbini B, Burling K, Cromarty B, Hamzah L, Johnson M, et al. Safety of tenofovir alafenamide in people with HIV who experienced proximal renal tubulopathy on tenofovir disoproxil fumarate. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;88(2):214-19.
248. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37.
249. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004-14.
250. Blumberg EA, Rogers CC, Practice the AS of TIDC of. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13499.
251. Rollins B, Farouk S, DeBoccardo G, Lerner S, Rana M, Huprikar S, et al. Higher rates of rejection in HIV-infected kidney transplant recipients on ritonavir-boosted protease inhibitors: 3-year follow-up study. *Clin Transplant*. 2019;33(6):e13534.

252. Sorohan BM, Ismail G, Leca N. Immunosuppression in HIV-positive kidney transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023;28(4):279-89.
253. Zheng X, Gong L, Xue W, Zeng S, Xu Y, Zhang Y, et al. Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):37.
254. Turret J, Guiguet M, Lassalle M, Grabar S, Lièvre L, Isnard-Bagnis C, et al. Access to the waiting list and to kidney transplantation for people living with HIV: A national registry study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2019;19(12):3345-55.
255. Fontana L, Swanson KJ, El-Rifai R, Bregman A, Spong R, Kirchner VA, et al. Recipient and kidney graft outcomes of deceased donors with human immunodeficiency virus in the United States. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(4):e14093.
256. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int*. 2010;78(11):1171-7.
257. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(1):e23-32.
258. Waheed S, Attia D, Estrella MM, Zafar Y, Atta MG, Lucas GM, et al. Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. *Clin Kidney J*. 2015;8(4):420-5.
259. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS*. 2019;33(9):1455-65.
260. Schwarze-Zander C, Piduhn H, Boesecke C, Schlabe S, Stoffel-Wagner B, Wasmuth JC, et al. Switching tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in a real life setting: what are the implications? *HIV Med*. 2020;21(6):378-85.
261. Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short WR, Abram ME, et al. Switching to Tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected adults with renal impairment: 96-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(2):180-4.
262. Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Avihingsanon A, Surintrspanont J, Iampengkhae K, Avihingsanon Y, et al. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):53.
263. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, Lazzarin A, Pozniak A, DeJesus E, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *E Clin Med*. 2023;59:101991.
264. Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, Bisshop F, Portilla J, Routy JP, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine versus continuing a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1: results through week 144 from the phase 3, noninferiority TANGO randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75(6):975-86.
265. Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2021;24(4):e25702.
266. Jose S, Nelson M, Phillips A, Chadwick D, Trevelion R, Jones R, et al. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir. *AIDS*. 2017;31(4):485-92.
267. Perez Elias MJ, Alejos B, Gutierrez MM, Crespo M, De Los Santos Gil I, Ribera E, et al. Dynamics of creatinine estimated glomerular filtration rate using one or more antiretrovirals that inhibit creatinine tubular secretion. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(4):1046-50.
268. Rezzonico LF, Baldassari L, Peracchi F, Merli M, Puoti M, Rossotti R. Use of long-acting cabotegravir+rilpivirine during hemodialysis and solid organ transplantation. *AIDS*. 2023;37(9):1491-3.
269. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181-91.
270. Caby F, Gerbe J, Bouteria G, Bornarel D, Chenakeb S, Fadli A, et al. Causes et caractéristiques des décès chez des PVVIH suivies entre 2016 et 2020 : Etude MORTIFO. *Med Mal Inf*. 2022;1(2):S27-S28.
271. Kovari H, Ledergerber B, Battegay M, Rauch A, Hirschel B, Foguena AK, et al. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis b or c virus co-infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):502-11.
272. Chew KW, Wu K, Tassiopoulos K, Palella FJ, Naggie S, Utay NS, et al. Liver inflammation is common and linked to metabolic derangements in persons with treated human immunodeficiency virus (HIV). *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e571-9.
273. Price JC, Ma Y, Kuniholm MH, Adimora AA, Fischl M, French AL, et al. HIV is associated with elevated FibroScan-AST (FAST) score. *Clin Infect Dis*. 2022;75(12):2119-27.
274. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults

infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9787):229–37.

275. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(5):e211–20.
276. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796–806.
277. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143–55.
278. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357–65.
279. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e389–400.
280. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczek D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1499–510.
281. Taramasso L, Lorenzini P, Di Biagio A, Lichtner M, Marchetti G, Rossotti R, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation among naïve HIV-1-infected patients receiving ART in the ICONA cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(11):3295–304.
282. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*. 2017;31(11):1621–32.
283. Maurice JB, Goldin R, Hall A, Price JC, Sebastiani G, Morse CG, et al. Increased body mass index and type 2 diabetes are the main predictors of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in liver biopsies of patients with HIV. *Human Immunodeficiency Virus Monoinfection*. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2184–93.
284. Sebastiani G, Milic J, Cervo A, Saeed S, Krahn T, Kablawi D, et al. Two-tier care pathways for liver fibrosis associated to non-alcoholic fatty liver disease in HIV mono-infected patients. *J Pers Med*. 2022;12(2):282.
285. Gawrieh S, Lake JE, Debroy P, Sjoquist JA, Robison M, Tann M, et al. Burden of fatty liver and hepatic fibrosis in persons with HIV: A diverse cross-sectional US multicenter study. *Hepatology*. 2023;78(2):578-91
286. Sebastiani G, Milic J, Gioe C, Al Hinai AS, Cervo A, Lebouche B, et al. Diagnosis of liver fibrosis in ageing patients with HIV at risk for non-alcoholic fatty liver disease in Italy and Canada: assessment of a two-tier pathway. *Lancet HIV*. 2022;9 Suppl 1:S4.
287. Gooden TE, Gardner M, Wang J, Chandan JS, Beane A, Haniffa R, et al. The risk of mental illness in people living with HIV in the UK: a propensity score-matched cohort study. *Lancet HIV*. 2022;9:e172–81.
288. Tedaldi E, Armon C, Li J, Mahnken J, Simoncini G, Palella F, et al. A Heavy Burden: Preexisting Physical and Psychiatric Comorbidities and Differential Increases Among Male and Female Participants After Initiating Antiretroviral Therapy in the HIV Outpatient Study, 2008-2018. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022;38(7):519-29.
289. Lang R, Hogan B, Zhu J, McArthur K, Lee J, P Zandi P, et al. The prevalence of mental health disorders in people with HIV and the effects on the HIV care continuum. *AIDS*. 2023;37(2):259-69.
290. Hemar V, Hessamfar M, Neau D, Vareil MO, Rouanes N, Lazaro E, et al. A comprehensive analysis of excess depressive disorder in French women and men living with HIV compared to the general population. *Sci Rep*. 2022;12(1):6364.
291. Lellouche L, Gutierrez LA, Leclercq P, Zaegel-Faucher O, Bernard L, Vassallo M, et al. Frailty in Aging People Living With HIV: A Matched Controlled Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;88(3):305-09.
292. Popping S, Kall M, Nichols BE, Stempfer E, Versteegh L, van de Vijver DAMC, et al. Quality of life among people living with HIV in England and the Netherlands: a population-based study. *Lancet Reg Health - Europe*. 2021;8:100177
293. Tang C, Goldsamt L, Meng J, Xiao X, Zhang L, Bartley Williams A, Wang H. Global estimate of the prevalence of post-traumatic stress disorder among adults living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e032435.
294. Yazdani K, Salters K, Shen T, Dolguikh K, Trigg J, White RF, et al. A 20-year population-based study of all-cause and cause-specific mortality among people with concurrent HIV and psychotic disorders. *AIDS*. 2022;36(13):1851-60.

295. Mangurian C, Dahiya Ba P, Goldman ML, Corbeil T, Wall MM, Essock SM, et al. Underdetection of pre-existing HIV/AIDS during psychiatric hospitalizations. *AIDS* 2022;36(7):1031-37.
296. Pelton M, Ciarletta M, Wisnousky H, Lazzara N, Manglani M, Dm B, et al. Rates and risk factors for suicidal ideation, suicide attempts and suicide deaths in persons with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Gen Psychiatry*. 2021;34:e100247.
297. Arroll B, Goodyear-Smith F, Crengle S, Gunn J, Kerse N, Fishman T, et al. Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to screen for major depression in the primary care setting. *Ann Fam Med*. 2010;8(4):348-53.
298. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385-401.
299. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
300. HAS. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours
301. Prise en charge thérapeutique et suivi Méthode Recommandation pour la pratique clinique. Octobre 2017.
302. Cuzin L, Pugliese P, Katlama C, Bani-Sadr F, Ferry T, Rey D, et al. Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort; *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):754-760.
303. Lapadula G, Bernasconi DP, Bai F, Focà E, Di Biagio A, Bonora S, et al. Switching from efavirenz to rilpivirine improves sleep quality and self-perceived cognition but has no impact on neurocognitive performances. *AIDS*. 2020;34(1):53-61.
304. Preta LH, Chroboczek T, Treluyer JM, Chouchana L. Association of depression and suicidal behaviour reporting with HIV integrase inhibitors: a global pharmacovigilance study *J Antimicrob Chemother* . 2023;78(8):1944-1947.
305. Tiraboschi J, Hamzah L, Teague A, Kulasegaram R, Post F, Jendruleck I, et al. The Impact of Switching from Atripla to Darunavir/Ritonavir Monotherapy on Neurocognition, Quality of Life, and Sleep: Results from a Randomized Controlled Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(12):1198-201.
306. Yen YF, Lai HH, Kuo YC, Chan SY, Chen LY, Chen CC et al.. Association of depression and antidepressant therapy with antiretroviral therapy adherence and health-related quality of life in men who have sex with men. *Plos One* 2022;17(2):e0264503.
307. Delile JM. Prise en charge des addictions au Nord, in VIH, hépatites virales, santé sexuelle, C. Katlama, J. Ghosn, and G. Wandeler, Editors. 2020, EDP Sciences: Les Ulis. p. 743-749.
308. Michel L, Carrieri P, Fugon L, Roux P, Aubin HJ, Lert F et al. et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals [ANRS-EN12-VESPA Study] : relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care*. 2010;22(9):1136-45.
309. Devos S, Bonnet F, Hessamfar M, Neau D, Vareil MO, et al. Tobacco, alcohol, cannabis, and illicit drug use and their association with CD4/CD8 cell count ratio in people with controlled HIV: a cross-sectional study. *BMC Inf Dis*. 2023;23(1):16.
310. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019;63:74-89.
311. Trouiller P, Velter A, Saboni L, Sommen C, Sauvage C, vau S. Injecting drug use during sex (known as "slamming") among men who have sex with men: Results from a time-location sampling survey conducted in five cities, France. *Int J Drug Policy*. 2020;79:102703.
312. Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet*. 2013;381(9861):101-102.
313. Halkitis PN, Levy MD, Solomon TM. Temporal relations between methamphetamine use and HIV seroconversion in gay, bisexual, and other men who have sex with men. *J Health Psychol*. 2016;21(1):93-9.
314. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoc-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte
315. Karila L. Un point sur les addictions sexuelles. *Dépendances* 2018;60:9-12.
316. Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Gautier A, Soullier N, Ricard JB, et al. Prévalence nationale et régionale du tabagisme en France en 2021 parmi les 18-75 ans, d'après le Baromètre de Santé publique France. *BEH* 2022;26:470-80.
317. Roussillon C Hénard S, Hardel L, Rosenthal E, Aouba A, Bonnet F, et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010 [étude ANRS EN20 Mortalité 2010]. *BEH* 2012;46-47:541-5.
318. Shirley DK, Kaner RJ, Glesby MJ. Effects of smoking on non-AIDS-related morbidity in HIV infected Patients. *Clin Inf Dis*. 2013;57(2):275-82.
319. Helleberg M, Afzal S, Larsten CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):727-34.
320. Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a

- collaboration of cohort studies. *Lancet HIV*. 2019;6(2):e93-e104.
321. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-20.
322. Mercié P, Arsandaux J, Katlama C, Ferret S, Beuscart A, Spadone C, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial. *Lancet HIV*. 2018;5(3):e126-e135.
323. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD010216
324. Kampman KM. The treatment of cocaine use disorder. *Sci Adv*. 2019;5(10):eaax1532.
325. Moulignier A, Savatovsky J, Assoumou L, Lescure FX, Lamirel C, Godin O, et al. Silent cerebral small-vessel disease is twice as prevalent in middle-aged individuals with well-controlled, combination antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus (HIV) than in HIV-uninfected individuals. *Clin Inf Dis*. 2018;66(11):1762-9.
326. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99.
327. Su T, Schouten J, Geurtsen GJ, Wit FW, Stolte IG, Prins M, et al. Multivariate normative comparison, a novel method for more reliably detecting cognitive impairment in HIV infection. *AIDS*. 2015;29(5):547-57.
328. Gisslen M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis*. 2011;11:356.
329. Lescure FX, Omland LH, Engsig FN, Roed C, Gerstoft J, Pialoux G, et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin Inf Dis*. 2011;52(2):235-43.
330. Garvey L, Surendrakumar V, Winston A. Low rates of neurocognitive impairment are observed in neuro-asymptomatic HIV-infected subjects on effective antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2011;12(6):333-8.
331. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087-96.
332. Makinson A, Dubois J, Eymard-Duvernay S, Leclercq P, Zaegel-Faucher O, Bernard L, et al. Increased prevalence of neurocognitive impairment in aging people living with human immunodeficiency virus: The ANRS EP58 HAND 55-70 Study. *Clin Inf Dis*. 2020;70(12):2641-8.
333. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy FA, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS*. 2013;27(3):391-400.
334. Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010;75(10):864-73.
335. Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*. 2011;76(5):444-50.
336. Oppenheim H, Paolillo EW, Moore RC, Ellis RJ, Letendre SL, Jeste DV, et al. Neurocognitive functioning predicts frailty index in HIV. *Neurology*. 2018;91(2):e162-e70.
337. Erlandson KM, Perez J, Abdo M, Robertson K, Ellis RJ, Koletar SL, et al. Frailty, neurocognitive impairment, or both in predicting poor health outcomes among adults living with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis*. 2019;68(1):131-8.
338. Makinson A, Allavena C, Abulizi X, Slama L, Case A, Trouillet MB, et al. Frailty and pre-frailty phenotypes increase the odds of abnormal cognitive impairment screens in people living with HIV. *Aids*. 2023. 15;37(14):2161-8.
339. Grant I, Franklin DR, Jr., Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014;82(23):2055-62.
340. Rourke SB, Bekele T, Rachlis A, Kovacs C, Brunetta J, Gill MJ, et al. Asymptomatic neurocognitive impairment is a risk for symptomatic decline over a 3-year study period. *AIDS*. 2021;35(1):63-72.
341. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010;24(9):1243-50.
342. Brouillette MJ, Mayo N, Fellows LK, Lebedeva E, Higgins J, Overton ET, et al. A better screening tool for HIV-associated neurocognitive disorders: is it what clinicians need? *AIDS*. 2015;29(8):895-902.
343. Overton ET, Azad TD, Parker N, Demarco Shaw D, Frain J, Spitz T, et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol*. 2013;19(1):109-16.
344. Janssen MA, Bosch M, Koopmans PP, Kessels RP. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the

- HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *J Neurovirol.* 2015;21(4):383-90.
345. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Inf Dis.* 2010;50(5):773-8.
 346. Hammond ER, Crum RM, Treisman GJ, Mehta SH, Marra CM, Clifford DB, et al. The cerebrospinal fluid HIV risk score for assessing central nervous system activity in persons with HIV. *Am J Epidemiol.* 2014;180(3):297-307.
 347. Robertson KR, Miyahara S, Lee A, Brown TT, Chan ES, Berzins B, et al. Neurocognition with maraviroc compared with tenofovir in HIV. *AIDS.* 2016;30(15):2315-21.
 348. Letendre SL, Chen H, Mc Khann A, Roa J, Vecchio A, Daar ES, et al. Antiretroviral therapy intensification for neurocognitive impairment in HIV. *Clin Infect Dis* 2023;77(6):866-74.
 349. Alexandrova Y, Costiniuk CT, Jenabian M-A. Pulmonary immune dysregulation and viral persistence during HIV infection. *Front Immunol.* 2022;12:808722.
 350. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):388-95.
 351. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, Nixon DE, Tedaldi E, Akolo C, et al. Pulmonary function in an international sample of HIV-positive, treatment-naïve adults with CD4 counts > 500 cells/μL: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015;16 Suppl 1(0):119-28.
 352. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest.* 2006;130(5):1326-33.
 353. Morris A, Alexander T, Radhi S, Lucht L, Scirba FC, Kolls JK, et al. Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3773-6.
 354. Laloo UG, Pillay S, Mngqibisa R, Abdool-Gaffar S, Ambaram A. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors. *Respirology.* 2016;21(7):1166-72.
 355. HAS : Guide du parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; janvier 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242507/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive
 356. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Ribet C, Raffi F, Pialoux G, et al. HIV is associated with airway obstruction: a matched controlled study. *AIDS.* 2018;32(2):227-32.
 357. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010;182(7):673-8.
 358. López Varela MV, de Oca MM, Rey A, Casas A, Stibulov R, Di Boscio V. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology.* 2016;21(7):1227-34
 359. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):108-13.
 360. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review. *JAMA.* 2022;327(14):1379-91.
 361. Duncan MS, Alcorn CW, Freiberg MS, So-Armah K, Patterson OV, DuVall SL, et al. Association between HIV and incident pulmonary hypertension in US Veterans: a retrospective cohort study. *Lancet Health Longev.* 2021 Jul;2(7):e417-e425.
 362. Hsue PY, Deeks SG, Farah HH, Palav S, Ahmed SY, Schnell A, et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS.* 2008;22(7):825-33.
 363. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2023. PMID: 36958365
 364. Rapport FHDH, AQUIVIH-NA 2023. Indicateurs de prise en charge des PVVIH dans les COREVIH en France en 2021.
 365. Hentzien M, Frossard J, Kouyos R, Prendki V, Damas J, Hofmann E, et al. External validation of the Dat'AIDS score: A risk score for predicting 5-year overall mortality in people living with HIV aged 60 years or older. *HIV Med.* 2024 Jan;25(1):72-82
 366. Santé publique France - Bulletin de santé publique – Édition nationale – Décembre 2022
 367. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS.* 2012;26 (Suppl 1):S39-53.
 368. Zhao H, Goetz MB. Complications of HIV infection in an aging population: challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1210-4.

369. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 1279-86.
370. Allavena C , Blain H, Abulizi X. Prevalence and risk factors of frailty among adults living with HIV aged 70 years or older. *AIDS* 2023, 37:183–189.
371. Makinson A, Allavena C, Abulizi X, Slama L, Cases A, Trouillet MB, et al. Frailty and prefrailty phenotypes increase the odds of abnormal cognitive impairment screens in people with HIV. *AIDS*. 2023 Nov 15;37(14):2161-2168
372. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1602970/fr/comment-reperer-la-fragilite-en-soins-ambulatoires

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux – (coordonnateur du groupe de travail)

Dr Arnaud Blanc, médecin généraliste, Morangis

Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de Guadeloupe

Dr Nathalie De Castro, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Maxime Hentzien, infectiologue, CHU de Reims

Dr Mojgan Hessamfar, médecin de santé publique, CHU de Bordeaux

Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier

Madame Hélène Meunier, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV

Pr Olivier Robineau, infectiologue, CHU de Tourcoing

Groupe de lecture

Dr Clotilde Allavena, infectiologue, CHU de Nantes

Pr Sophie Béliard, diabétoendocrinologue, AP-HM Hôpital de la Conception, Marseille

Pr Hubert Blain, gériatre, CHU de Montpellier

Pr Jacqueline Capeau, biologiste, AP-HP Hôpital Tenon, Paris

Pr Matthias Cavassini, infectiologue, CHUV, Lausanne, Suisse

Pr Olivier Cottencin, psychiatre addictologue, CHU de Lille

Pr Yves Cottin, cardiologue, CHU de Dijon

Dr William Durieux, médecin généraliste, Bordeaux

Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Mathilde Horn, psychiatre, CHU de Lille

Dr Jean-Philippe Joseph, médecin généraliste, Bordeaux

Pr Laurent Karila, psychiatre addictologue, AP-HP Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Dr Gwenael Le Moal, infectiologue, CHU de Poitiers

Mme Marianne L'Hénaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV

Pr Guillaume Martin-Blondel, infectiologue, CHU de Toulouse

Pr Philippe Morlat, interniste, CHU de Bordeaux

Dr Romain Palich, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Marie Piffaut, médecin généraliste, Toulouse

Pr Lionel Piroth, infectiologue, CHU de Dijon

Dr Sophie Seang, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Pierre Tattevin, infectiologue, CHU de Rennes

Dr Marie-Anne Vandenhende, interniste, CHU de Bordeaux

Pr Corinne Vigouroux, endocrinologue-diabétoendocrinologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes

Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans

Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux

Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny

Pr Olivier Bouchaud, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny

Pr André Cabie, infectiologue, CHU de la Martinique

Dr Karen Champenois, épidémiologiste, Inserm, Paris

Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de la Guadeloupe

Dr Guillaume Conort, médecin généraliste, Penne-D'agennais

Dr Cyrille Delpierre, épidémiologiste, Inserm, Toulouse

Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)

Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris

Mr Hugues Fischer, représentant associatif, Act Up Paris, TRT-5 CHV

Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)

Dr Marie Lachatre, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin et Hôpital Necker, Paris

Pr Fanny Lanternier, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV

Dr Florence Lot, épidémiologiste, Santé publique France

Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier

Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes

Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Olivier Paccoud, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Mme Hélène Pollard, représentante associatif, Sol En Si, TRT-5 CHV

Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg

Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone Marseille

Dr Cathia Soulie, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Stéphane Tuffier, médecin de santé publique, Copenhague, Danemark

Remerciements

Le CNS et l'ANRS-MIE tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Table des figures

Figure 1: Systematic Coronary Risk Estimation 2 and Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE2 et SCORE2- OP) : évaluation du risque à 10 ans de la survenue d'événements cardiovasculaires fatals ou non (IDM ou AVC) chez des personnes sans facteurs de risque connu [29].	12
Figure 2: Evaluation du risque d'évènement cardiovasculaire (ECV) chez les PVVIH	13
Figure 3: Objectifs thérapeutiques du LDL-Cholestérol en fonction de l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire selon l'équation SCORE2 (prévention primaire) (d'après 13).	22
Figure 4: Prise en charge d'une découverte d'élévation des transaminases (d'après EACS 2022)	80
Figure 5: Procédure diagnostique en cas de suspicion de stéatose hépatique (d'après EACS 2023).	83
Figure 6: proposition d'algorithme de prise en charge des TNC chez les PVVIH	111

Table des tableaux

Tableau 1 : Facteurs associés à un risque cardiovasculaire augmenté (adapté à partir des recommandations de l'European Society of Cardiology 2021 (ESC) ^[29] et America Heart Association (AHA) 2018 ^[2]	9
Tableau 2 : PVVIH à haut ou très haut risque cardiovasculaire (CV)	15
Tableau 3 : populations justifiant une évaluation du risque cardiovasculaire	20
Tableau 4 : réalisation du bilan lipidique (A)	20
Tableau 5 : catégories de risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans d'après les équations de risque SCORE2 et SCORE2-OP (population générale) (d'après 13)	21
Tableau 6 : quelle stratégie pour atteindre les objectifs de LDL-cholestérol ^[35] ?	27
Tableau 7 : les critères diagnostiques du syndrome métabolique	35
Tableau 8 : les facteurs de risque de l'ostéoporose (adapté d'après AFSSAPS 2005)	41
Tableau 9 : Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen (adapté de HAS 2006)	42
Tableau 10 : facteur de correction du débit de filtration glomérulaire estimé, (mL/min/1,73 m ²) ^[219]	63
Tableau 11 : stadification de la maladie rénale chronique	64
Tableau 12 : mesures de néphroprotection en cas d'insuffisance rénale selon la HAS ^[218]	72
Tableau 13 : Suivi clinique et biologique de la MRC avant l'épuration extra-rénale, en l'absence de complications ou de facteurs de progression rapide	73
Tableau 14 : indication de dépistage des troubles neurocognitifs chez une PVVIH	106
Tableau 15 : questionnaire de plainte cognitive ^[341] - proposition du groupe d'experts	107

Abréviations et acronymes

ABC	Abacavir
AFP	Alpha-foeto-protéine
ALAT	Alanine aminotransferase
ALD	Affection longue durée
AME	Aide médicale d'état
AMT	Automesure tensionnelle
ANRS MIE	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales Maladies infectieuses émergentes
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATCD	Antécédents
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AVC	Accident vasculaire cérébral
BIC	Bictégravir
BPCO	Broncho-pneumopathie obstructive
CAARUD	Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
CIN	Néoplasie intra-épithéliale cervicale
CJC	Consultations jeunes consommateurs
CMV	Cytomégalovirus
CNS	Conseil national du sida et des hépatites virales
CPTS	Communautés professionnelles territoriales de santé
CSAPA	Centres de soins, d'accompagnement et prévention en addictologie
CV	Charge virale
CYP450	Cytochrome P450
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGS	Direction générale de la santé
DMO	Densité minérale osseuse
DOR	Doravirine
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DS	Déviat ion standard
DTG	Dolutegravir

ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ELSA	Equipe de liaison et de soins en addictologie
ETP	Education thérapeutique du patient
FCV	Frottis cervico-vaginal
FOGD	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
FSH	Follicle stimulating hormone
FTC	Emtricitabine
FVVIH	Femme vivant avec le VIH
GGT	Gamma-glutamyl transferase
GRIO	Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
HAS	Haute Autorité de santé
HBA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HPV	Virus des papillomavirus humains
HSH	Homme ayant des rapports sexuels avec les hommes
HSIL	Lésion épidermoïde intraépithéliale de haut grade
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HVVIH	Homme vivant avec le VIH
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IGRA	Interféron-gamma release assay
IMC	Index de masse corporelle
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
IPA	Infirmier en pratique avancée
IPDE5	Inhibiteur de la phosphodiesterase 5
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IST	Infection sexuellement transmissible
LCS	Liquide cérébro-spinal
LDL	Lipoprotéines de faible densité

LH	Luteinizing hormone
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MCV	Maladie cardio-vasculaire
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRC	Maladie rénale chronique
NASH	Stéatohépatite non alcoolique
NFS	Numération formule sanguine
ONA	Ostéonécrose aseptique
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PRO	Patients Reported Outcomes
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PSA	Antigène spécifique prostatique
PTH	Parathormone
PUMA	Protection universelle maladie
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
QDVL	Qualité de vie liée à la santé
RCV	Risque cardio-vasculaire
RDR	Réduction des risques
RPC	Recommandation pour la pratique clinique
RPV	Rilpivirine
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SBHG	Sex hormone-binding globulin
SNC	Système nerveux central
TAF	Ténofovir alafénamide
TAG	Trouble anxieux généralisé
TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
TDM	Tomodensitométrie
TNC	Troubles neurocognitifs
TOC	Trouble obsessionnel compulsif
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyréostimuline
TSPT	Trouble de stress post-traumatique
3TC	Lamivudine
VHB	Virus de l'hépatite B

VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Lipoprotéines de très faible densité

L'ANRS Maladie infectieuses émergentes et le CNS, ont été missionnés par le ministre chargé de la santé pour conduire une actualisation des recommandations françaises de prise en charge du VIH, des hépatites virales, et des IST.

L'actualisation des recommandations est placée sous la responsabilité du Pr. Pierre Delobel.

Les travaux sont réalisés sous l'égide de l'ANRS | MIE et du CNS, et de la HAS pour les chapitres ayant trait aux aspects de thérapeutique anti-infectieuse, curative et préventive.

Retrouvez tous les chapitres sur
www.cns.sante.fr et www.anrs.fr
