



# Retentissement hormonal de l'infection à VIH et des thérapeutiques antirétrovirales

***Hervé Lefebvre***

Service d'Endocrinologie, INSERM U982, IRIB,  
CHU et Université de Rouen, France

# Situation du sujet

## Les endocrinopathies satellites de l'infection à VIH

- Contribuent à la morbi-mortalité de l'infection
- Peuvent toucher différents axes endocriniens
- Nécessitent des traitements spécifiques
- Peuvent résulter à la fois:
  - de l'infection rétro-virale
  - des infections opportunistes
  - des traitements utilisés
  - de la réponse inflammatoire

# Anomalies endocriniennes au cours du SIDA

## Avant les tri-thérapies

### Thyroïde

- Infiltration par agents opportunistes
- Dysthyroïdies fonctionnelles

### Surrénale

- Infiltration par le VIH et agents opportunistes
- Anti-fongiques, mégestrol

### Gonades

- Infiltration par agents opportunistes
- Impact de l'inflammation sur l'axe gonadotrope
- Médicaments (opiacés, mégestrol)

### Hypophyse

- Infiltration par agents opportunistes
- Néoplasies (lymphomes)
- Nécrose de l'hypophyse

## Après les tri-thérapies

- Hypothyroïdie infra-clinique
- Syndrome de basse T4

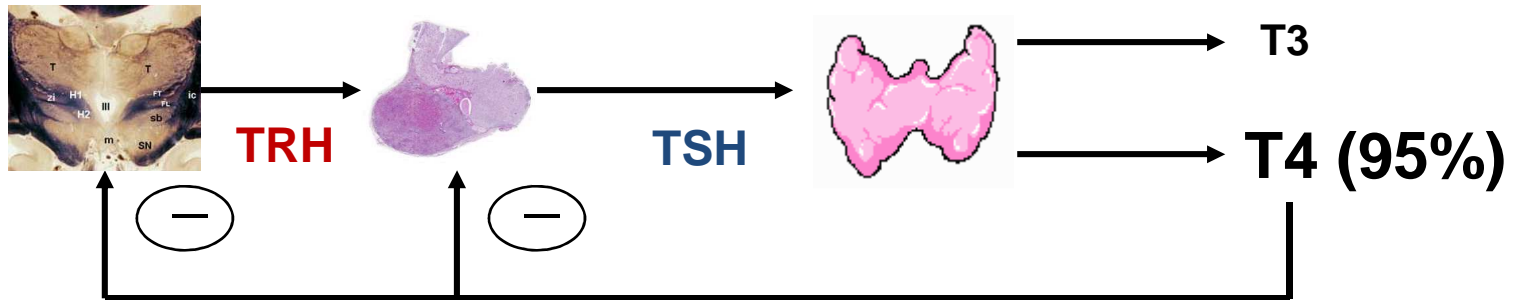
- Insuffisance surrénale iatrogène
- Impact de l'inflammation

- Impact de l'inflammation sur l'axe gonadotrope
- Médicaments (opiacés, mégestrol)

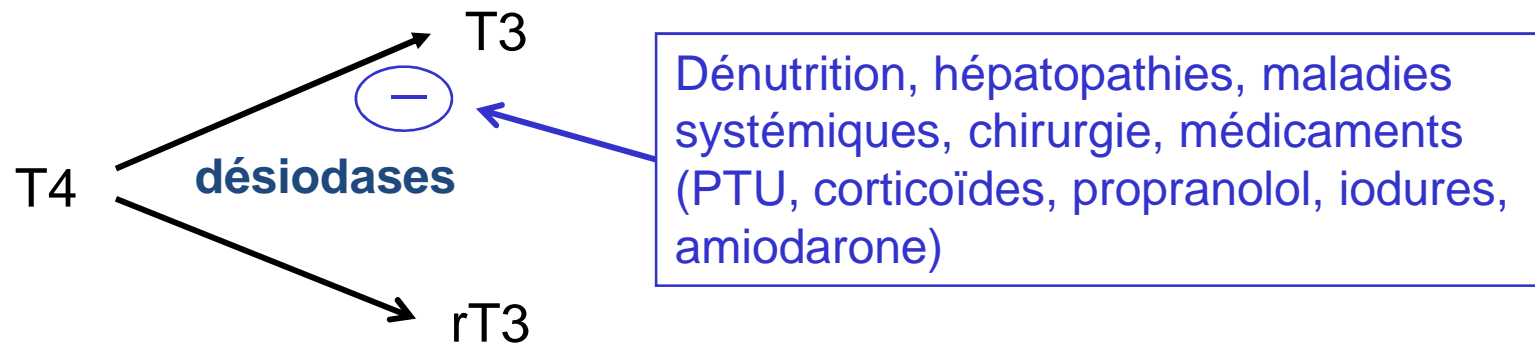
- Médicaments
- Inflammation

# Les anomalies de l'axe thyroïdienne

## Rappel de la physiologie de l'axe thyroïdienne



## Métabolisme périphérique de la T4



# Les anomalies de l'axe thyroïdienne

## Dysthyroïdies des maladies sévères non thyroïdiennes

- « Euthyroid sick syndrome » ou « non thyroidal illness syndrome » des anglo-saxons
- Anomalies des taux hormonaux thyroïdiens en l'absence d'atteinte organique de l'axe thyroïdienne
- Correspond probablement à l'adaptation de l'organisme à une altération de l'état général
- Inhibition de la désiodation périphérique (syndrome de basse T3), impact des cytokines et des médicaments (didanosine, stavudine, ritonavir, corticoïdes) sur l'axe thyroïdienne (syndrome de basse T3/basse T4)
- Biologiquement: TSH normale, T3L basse voire T3L et T4L basses. Le syndrome de basse T4 est difficile à différencier d'une insuffisance thyroïdienne.

# Les anomalies de l'axe thyroïdienne

## Hypothyroïdie

- Centrale: atteinte de l'hypophyse par des agents infectieux et/ou des lésions néoplasiques
- Périphérique: atteinte directe par les agents infectieux (CMV) ou fongiques (aspergillus) et/ou par des processus néoplasiques (Kaposi).
- Possibilité d'hypothyroïdie biologique transitoire lors d'une atteinte virale (thyroïdite subaiguë)

# Les anomalies de l'axe thyroïdienne

## Hypothyroïdie

- Depuis l'avènement des trithérapies: hypothyroïdie infra-clinique (TSH < 10 mU/l) fréquente, d'origine auto-immune ou médicamenteuse (stavudine)
- Participe aux troubles métaboliques (hypercholestérolémie)
- Traitement: substitution par le Lévothyrox, effet minoré par le fer, les anti-acides et les IPP, les inducteurs enzymatiques (rifampicine, anti-protéases).
- Objectif thérapeutique: normalisation de la TSH (ou de la T4L si atteinte hypophysaire).

# Les anomalies de l'axe thyroïdienne

## Hyperthyroïdie

- Le plus souvent maladie de Basedow liée à la restitution d'un état immunitaire correct sous l'effet des trithérapies (en moyenne 1 an à 3 ans après l'introduction des traitements)
- Parfois goitre nodulaire toxique
- Participe à l'ostéopénie
- Phase de thyrotoxicose initiale lors d'une thyroïdite subaiguë virale ou plus rarement d'une thyroïdite auto-immune sévère
- Traitement dépend de la cause
- Hyperthyroïdie infra-clinique: TSH basse avec taux normaux d'hormones thyroïdiennes périphériques; traitement si symptômes ou ostéopénie et âge > 60 ans



## Profils thyroïdiens pathologiques au cours de l'infection à VIH

	TSH	T4L	T3L	
<b>Hypothyroïdie patente</b>	↑↑	↓	↓	Associée parfois aux anti-TPO
<b>Hypothyroïdie infra-clinique</b>	↑	N	N	Plus fréquente sous trithérapie; parfois associée aux anti-TPO
<b>Syndrome de basse T4</b>	N	↓	N/↓	Plus fréquent sous trithérapie; asymptomatique, possible dysthyroïdie fonctionnelle
<b>Hypothyroïdie centrale</b>	N/↓	↓	↓	Très rare; association à d'autres déficits endocriniens dans le cadre d'une atteinte hypophysaire globale
<b>Dysthyroïdie fonctionnelle</b>	N	N/↓	↓	Survient lors d'affections sévères ou de cachexie

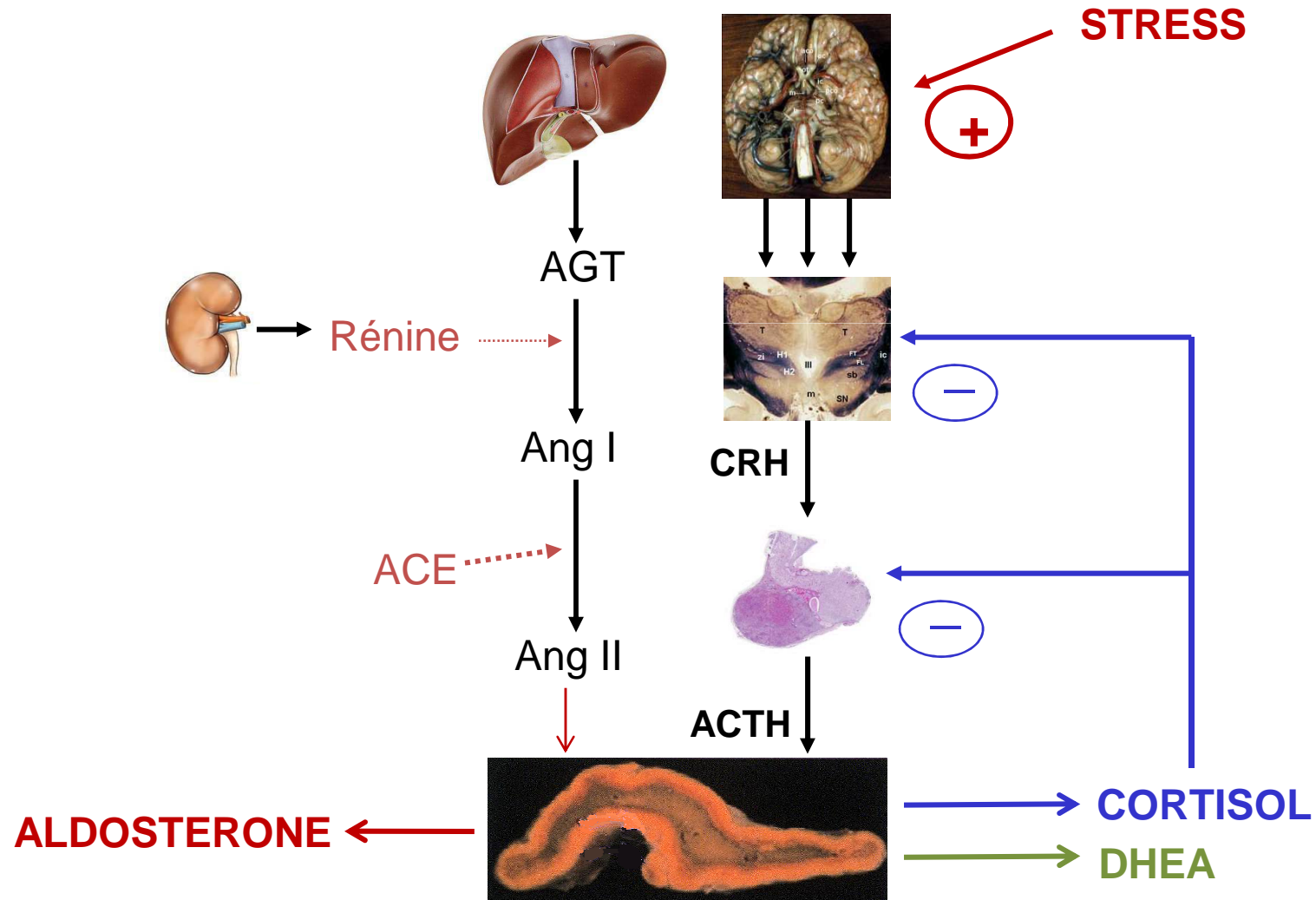
## Indications de l'exploration de l'axe thyroïdienne chez les patients infectés par le VIH

- Symptômes d'hypothyroïdie
- Symptômes d'hyperthyroïdie
- Ostéopénie
- Dyslipidémie
- Dépression
- Fibrillation auriculaire

Dosage clé = TSH + éventuellement T4L si taux de TSH anormal ou si hypothyroïdie centrale est suspectée

# Les anomalies de la fonction corticosurrénalienne

## Rappel physiologique



# Anomalies de l'axe corticotrope

## Le déficit en cortisol

- N'est pas rare (17%) mais très souvent infra-clinique (96%) (*Membreno et al., 1987*)
  
- Peut résulter:
  - d'une atteinte surrénalienne directe (agents opportunistes [CMV], médicaments, hémorragie bilatérale)
  - d'une atteinte hypophysaire (VIH, agents infectieux opportunistes, médicaments)

# Anomalies de l'axe corticotrope

## Le déficit en cortisol

### Causes potentielles

- Infections**
  - CMV, mycobactéries, cryptococcus
  - Histoplasmoses, toxoplasmoses
  - pneumocystoses
- Médicaments**
  - kétoconazole, itraconazole
  - mégestrol
  - inhibiteurs protéases + corticoïdes
  - rifampicine, phénytoïne
- Néoplasies**
  - Kaposi
  - Lymphome
- Autres**
  - Hémorragie bilatérale des surrénales
  - Atteinte hypothalamo-hypophysaire (VIH, infections, néoplasies)
  - Résistance au cortisol

### Mécanismes

- destruction du tissu surrénalien
- inhibition de la stéroïdogénèse
- freination de l'axe HH
- inhibition métabolisme corticoïdes
- stimulation métabolisme cortisol
- destruction du tissu surrénalien
- destruction du tissu surrénalien
- destruction ou nécrose HH
- cytokines (IL2, IL4)

# Anomalies de l'axe corticotrope

## Le déficit en cortisol

### Quand et comment le dépister

- Chez les patients symptomatiques
- Chez les patients à risque: infections systémiques, médicaments
- Test au synacthène + avis endocrinologique
- Traitement: Hydrocortisone (cortisol) et éducation thérapeutique

# Anomalies de l'axe corticotrope

## Les déficits en minéralocorticoïdes et androgènes

### Déficit en minéralocorticoïdes

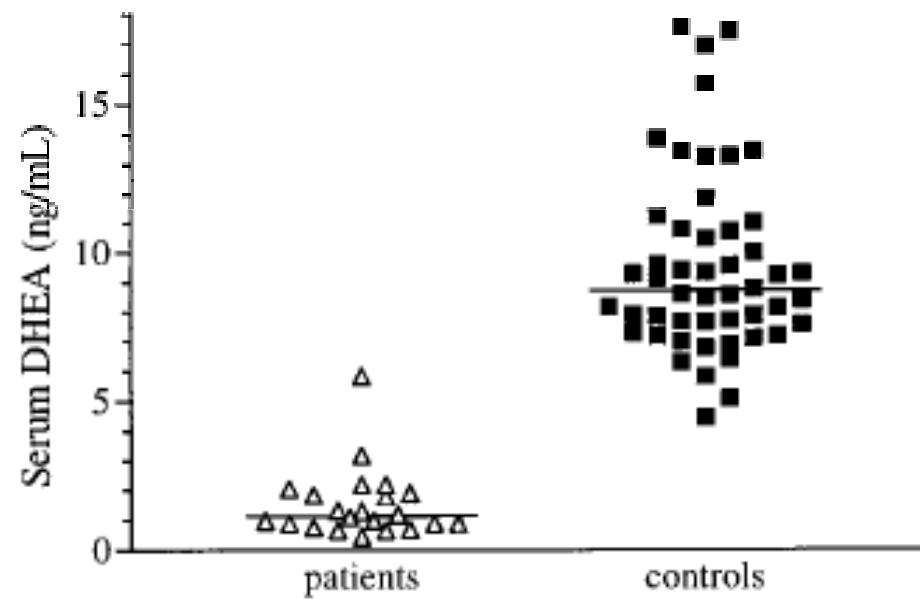
- A substituer impérativement en cas d'insuffisance surrénale primaire (Adixone: 50 à 150 µg/j)
- S'intègre parfois dans le cadre d'un syndrome hyporéninisme-hypoaldostéronisme

### Déficit en androgènes

- Diminution du taux de DHEA et élévation du rapport cortisol/DHEA

# Anomalies de l'axe corticotrope

## Le déficit en androgènes



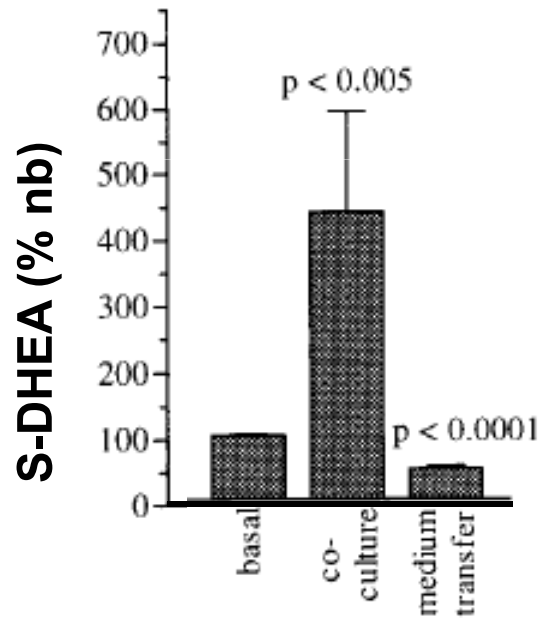
*Wolkersdörfer et al., JCEM, 1999, 84:4220-7*



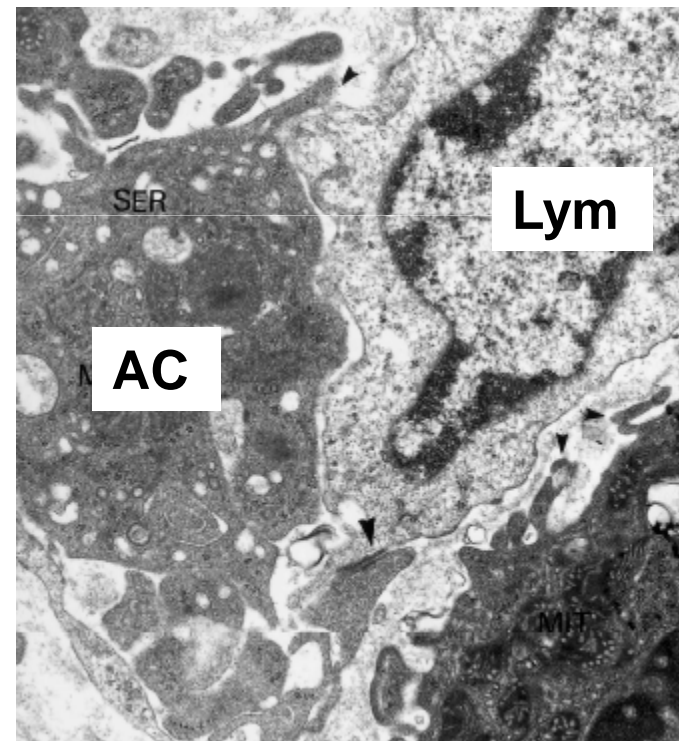
# Anomalies de l'axe corticotrope

## Le déficit en androgènes

### CO-CULTURE



### MICROSCOPIE ELECTRONIQUE



*Wolkersdörfer et al., JCEM, 1999, 84:4220-7*

# Anomalies de l'axe corticotrope

## Les déficits en minéralocorticoïdes et androgènes

### Déficit en minéralocorticoïdes

- A substituer impérativement en cas d'insuffisance surrénale primaire (Adixone: 50 à 150 µg/j)
- S'intègre parfois dans le cadre d'un syndrome hyporéninisme-hypoaldostéronisme

### Déficit en androgènes

- Diminution du taux de DHEA et élévation du rapport cortisol/DHEA
- Traitement substitutif: Amélioration de la qualité de vie mais pas de bénéfice évident sur la fonction immunitaire ou la composition corporelle

# Anomalies de l'axe corticotrope

## Le pseudo-syndrome de Cushing

- Lipodystrophie peut mimer partiellement le syndrome de Cushing
- élévation des taux de cortisol et freination insuffisante de la cortisolémie par la dexaméthasone
- Interprétation:
  - élévation de la CBG
  - Résistance périphérique au cortisol
  - Effets stimulants des cytokines aux niveaux surrénalien (IL-1 $\beta$  et IL-6) et hypothalamo-hypophysaire (IL-1)
  - Effet stimulant de la protéine gp-120 sur l'axe HH

# Incidentalome surrénalien et VIH



- Eliminer une métastase si contexte néoplasique; essayer d'affirmer la bénignité
- Possible localisation d'infections opportunistes
- Recherche une hypersécrétion hormonale associée notamment de cortisol, parfois infra-clinique

- Femme de 58 ans, examen clinique sans particularité;
- Métanéphrines normales, CLU normal, ACTH à 8h: 17 pg/ml (N : 10-48), cortisol à minuit: 262 nmol/l (N < 200), freination minute DXM: 250 nmol/l (N < 50);
- IRM surrénalienne: pas de chute du signal lors des séquences en déplacement chimique.

# Anomalies de l'axe gonadotrope

## Hypogonadisme

- Essentiellement étudié chez l'homme: 50% des patients avant les trithérapies – 15% à 20% actuellement. Décrit également chez la femme.
- Pré-trithérapie
  - Atteinte testiculaire primitive: VIH, infections opportunistes, cytokines
  - Hypogonadisme hypogonadotrope: affections malignes (lymphomes, Kaposi), infections opportunistes, mégestrol, dénutrition, cachexie, hyperprolactinémie (gp-120?)
- Post-trithérapie
  - âge, co-morbidités, toxicomanie, alcool, psychotropes, opiacés
  - hyperprolactinémie (ritonavir, saquinavir)
  - hépatite C

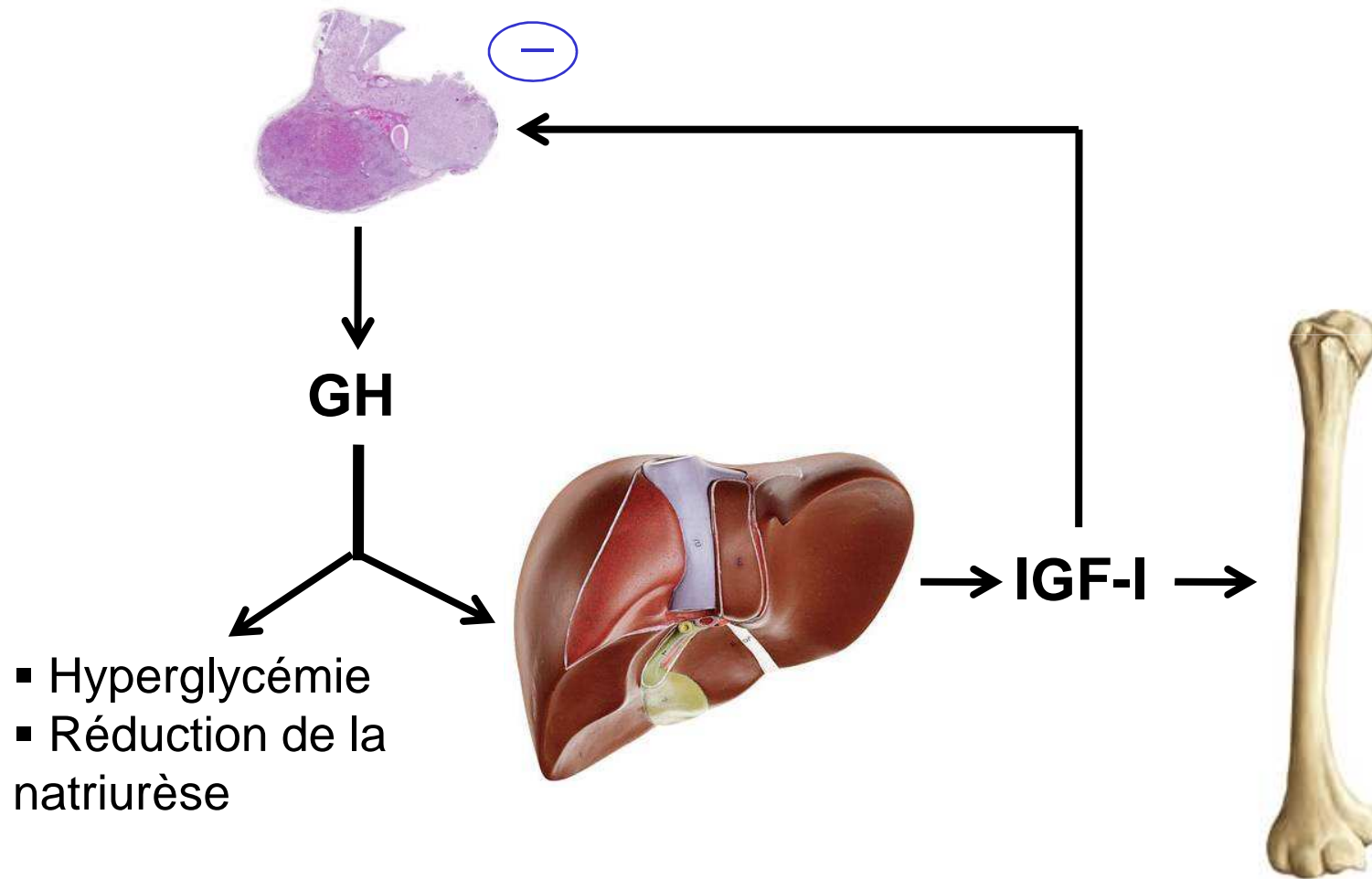
# Anomalies de l'axe gonadotrope

## Hypogonadisme

- Circonstances révélatrices: impuissance, gynécomastie, régression de la pilosité, asthénie, tendance dépressive – arrêt des cycles
- Contribue à l'ostéopénie, aux troubles lipidiques, à la réduction de la masse maigre (homme)
- Dosages hormonaux: testostéronémie, TEBG (SHBG), LH, FSH – E2, TEBG, LH, FSH
- Traitement substitutif:
  - Chez l'homme: augmente la masse maigre, améliore l'humeur et la libido, information à donner sur les pratiques sexuelles
  - Chez la femme: THS ou pilule EP mais interactions possibles avec les anti-protéases; intérêt des androgènes à petites doses

# Anomalies de l'axe somatotrope

## Rappel physiologique



# Anomalies de l'axe somatotrope

Globalement, dépression de l'axe somatotrope impliquée dans:

- la réduction de la masse maigre
- l'accumulation de tissu adipeux et la dyslipidémie
- l'ostéopénie



# Anomalies de l'axe somatotrope

- Patients cachectiques non encore traités par trithérapies
  - GH élevée la nuit, répondant de façon excessive à la GHRH, IGF-I diminué = résistance à la GH
  - Traitement par la GH: augmente la masse maigre, AMM aux USA; IGF-I: effet plus mineur
  
- Patients traités par trithérapies
  - Diminution du taux de base de GH, de l'amplitude des pulses, de la réponse de la GH à la GHRH. IGF-I variable.
  - Traitement par la GH: réduction de la masse grasse viscérale et augmentation de la masse maigre; effets bénéfiques sur le profil lipidique et peut-être immunologiques; risque = aggravation de l'hyperglycémie, effet tumorigène?; pas d'AMM aux USA

# Conclusion

- Les endocrinopathies liées au SIDA jouent un rôle important dans la morbi-mortalité de la maladie
- Doivent être dépistées:
  - En cas de signes cliniques évocateurs
  - En cas d'asthénie inexplicquée, d'altération de l'état général, d'ostéopénie, de tendance dépressive...
- Doivent faire l'objet d'une double prise en charge endocrinologique et infectiologique
- Nécessitent la mise en route de traitements substitutifs adaptés après évaluation du rapport bénéfice/risque