52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Anesthésie du patient VIH

L. Bornard, M. Blay, P.-M- Roger, M- Carles*

Pôle d'Anesthésie Réanimation, Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalo-Universitaire de Nice, Hôpital Archet, 151 Route de Saint Antoine Ginestière, 06202 Nice

**Correspondant : carles.michel@gmail.com*

POINTS ESSENTIELS

- Les polythérapies antirétrovirales (combined antiretroviral therapy cART) ont réduit de moitié la mortalité. Une mauvaise adhérence altère le contrôle virologique et accroit la morbi-mortalité. En cas de nécessité, l'interruption thérapeutique devra être la plus courte possible : 24 à 48 heures. En cas d'interruption, celle-ci devra porter sur l'ensemble du traitement (risque de résistance). Dans tous les cas, un avis spécialisé est requis.
- Les complications respiratoires justifient une radiographie pulmonaire associée selon le contexte (fibrose pulmonaire) à des explorations fonctionnelles respiratoires.
- Les lipodystrophies, les dyslipidémies et la dysrégulation glycémique (résistance à l'insuline) sont les principales manifestations métaboliques liées aux cART. La résistance à l'insuline est fréquente et impose un monitorage de la glycémie.
- La dysfonction ventriculaire gauche est fréquente chez les patients VIH mais fréquemment méconnue. Les conséquences cardiovasculaires des complications métaboliques sont l'athérosclérose et la maladie coronaire, avec une augmentation du risque de maladie coronaire de 1,5 à 2 fois par rapport aux sujets séronégatifs.
- Le risque thromboembolique est plus élevé chez les patients VIH en comparaison de populations contrôles. Cette augmentation du risque thromboembolique semble plus liée aux stades avancés de l'infection VIH qu'aux cART.
- Depuis les cART, l'insuffisance rénale aigue du patient VIH est fréquemment secondaire à une nécrose tubulaire aiguë (foscarnet, pentamidine, cidofovir, adefovir, amphotericine B, aminosides, cotrimoxazole) ou à une néphropathie interstitielle (antibiotiques).
- Les patients sous inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ont un risque de développer une acidose lactique, avec une mortalité proche de 50%.
- L'utilisation prolongée de propofol peut majorer une dyslipidémie et en particulier le risque d'hypertriglycéridémie et de pancréatite en cas d'association aux INTI. Il existe un risque de surdosage en benzodiazépine (administration prolongée) en cas d'association aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et aux antiprotéases.
- Le risque de transmission du VIH après piqûre accidentelle est 0,3% (5-10% pour le VHC) et sur muqueuse 0,09%. Sur peau lésée, le risque augmente. Le risque de contamination des supports inertes n'est pas démontré.

- Un traitement de 4 semaines après accident d'exposition au sang (AES) est recommandé (<48h et de façon optimale <4h), après avis spécialisé. L'attitude immédiate après un AES est un nettoyage à l'eau et au savon doux suivi d'une exposition d'au moins 5 minutes à un antiseptique.

INTRODUCTION

La prise en charge des patients VIH par les anesthésistes-réanimateurs soulève de nombreuses questions :

- liées à la pathologie elle-même : stade de la maladie, présence de complications évolutives ou chroniques ;
- liées aux traitements de l'infection : interactions médicamenteuses des antirétroviraux, continuité des traitements ;
- liées au risque d'accident d'exposition au sang et aux mesures préventives ;
- liées à la réanimation postopératoire.

Ces différents éléments ont des conséquences en terme d'évaluation préopératoire, de gestion per et post opératoire des patients. Leur méconnaissance porte le risque d'une prise en charge de mauvaise qualité, associant des interruptions de traitement, une programmation inadéquate des patients et l'augmentation du risque de décompensation postopératoire.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

La France est un des principaux pays touchés par l'épidémie de VIH en Europe. Sur les 27259 nouvelles séropositivités dépistées en 2006, France et Grande-Bretagne représentaient 54% du total des 30 pays de l'espace économique européen (UE+AELE) [1,2]. Le nombre de personnes séropositives est évalué en France à plus de 120 000 cas parmi lesquels 34 600 patients ayant développé un SIDA. Tous les ans environ 6500 nouvelles séropositivités sont mises en évidence [3].

Au cours de l'évolution de l'infection à VIH, la probabilité de recours à la chirurgie (en urgence ou réglée) est estimée entre 20 et 25% [4,5].

L'introduction des polythérapies antirétrovirales (combined antiretroviral therapy, cART, préalablement dénommée HAART) a modifié la présentation de la maladie et a permis de réduire la mortalité globale de moitié6.

EVOLUTION DE L'INFECTION A VIH – COMPLICATIONS ET RETENTISSEMENT SUR L'ÉVALUATION PREOPERATOIRE

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartient à la famille des lentivirus, sous type des rétrovirus humains. Deux virus sont impliqués, VIH-1 et VIH-2, le premier étant plus virulent et responsable de la très grande majorité des cas.

Phases évolutives

La pathologie humaine est caractérisée par différentes étapes7

- Une primo-infection le plus souvent de type syndrome grippal ou mononucléosique (80-90% des cas), de durée usuelle de 1-2 semaines. Une éruption morbilliforme du tronc est moins fréquente (40-80% des cas) mais très évocatrice. Sur le plan biologique il existe une virémie importante associée à une chute des lymphocytes CD4+ dans le sang (LyCDA+), qui débute 4-11 jours après l'infection de la muqueuse. C'est une période d'extrême contagiosité, la

réplication virale opérant librement par absence de défense immunitaire spécifique La primo-infection passe souvent inaperçue en raison de son caractère non spécifique.

- Une phase de latence qui dure usuellement plusieurs années. La maladie se déclenche avec une médiane de 8-10 ans après la primo-infection et la survie en l'absence de traitement est alors inférieure à 1 an. Cette phase de latence peut néanmoins être extrêmement prolongée et des patients ne progressant pas à long terme en l'absence de traitement (« LTNP » : long term non progressors c'est-à-dire patients asymptomatiques depuis plus de 8 ans et avec un compte de LyCDA+ > 500/µl) ainsi que des patients « contrôlant » le VIH (« HIV controllers » c'est-à-dire asymptomatiques évoluant depuis plus de 10 ans et une charge virale ≤ 500 copies/ml) ont été décrits. Ils représentent moins de 1% des patients.
- La phase des complications ou SIDA proprement dit survenant quand le taux de LyCD4+ est < 200/µl. Les infections opportunistes impliquent des bactéries (mycobactérioses dont la tuberculose et les mycobactérioses atypiques mais aussi formes sévères d'infections bactériennes), des parasites (toxoplasmose, cryptosporidiose, isosporose), des champignons (pneumocystose, candidoses, cryptococcoses) et des virus (CMV, JC, HHV-8), énumération non exhaustive. La présentation et la séquence de survenue de ces complications sont extrêmement variables, dépendant des traitements antirétroviraux restaurant le statut immunitaire des patients, des prophylaxies spécifiques et du terrain. Par exemple, la fréquence des pathologies inaugurales en France est chez les patients contaminés par voie hétérosexuelle *pneumocystose* > *candidose oesophagienne* > *toxoplasmose* > *tuberculose*, par voie homosexuelle *pneumocystose* > *Kaposi* > *toxoplasmose* > *candidose oesophagienne* et chez les toxicomanes contaminés *candidose oesophagienne* > *tuberculose* > *toxoplasmose* >*pneumocystose* [2.]

Ces notions ont des implications sur l'évaluation préopératoire des patients, dans la mesure où de nombreux organes peuvent être concernés avec des manifestations sévères, dont certaines peuvent être aggravés lors de la prise en charge au bloc opératoire comme par exemple une insuffisance cardiaque ou respiratoire… De ce fait, nous rapportons ci-dessous les atteintes possibles par organe et les conséquences en termes d'évaluation préopératoire.

Atteinte de l'appareil respiratoire8

La pneumocystose pulmonaire (due à *Pneumocystis carinii*, rebaptisé *Pneumocystis jirovecii*) représente l'une des plus fréquentes pathologies opportunistes. Sa présentation est celle d'une pneumopathie interstitielle bilatérale hypoxémiante, pouvant nécessiter une ventilation assistée. En dehors de la phase aiguë qui contre-indique la chirurgie programmée, la pneumocystose peut évoluer vers une fibrose pulmonaire.

Les deux autres atteintes pulmonaires fréquentes sont les pneumonies à pneumocoque et la tuberculose. La fréquence des pneumonies à pneumocoque a été en partie contrôlée par la diffusion de la prophylaxie par cotrimoxazole vis-à-vis de la pneumocystose et le recours à la vaccination (voir plus bas). La tuberculose, endémique en Afrique, peut voir sa présentation radiologique modifiée par l'infection à VIH avec une présentation moins typique. De plus, la possibilité de multirésistance en complique le traitement [9].

L'IRIS (pour Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) est un phénomène de réponse inflammatoire systémique secondaire à la suppression de la réplication virale par le cART (combined antiretroviral therapy). Après introduction du traitement, l'amélioration des paramètres biologiques de l'infection (remontée des LyCDA+ et décroissance de la charge virale) s'accompagne d'une aggravation clinique « paradoxale », d'intensité extrêmement variable. Parmi les complications

associées, l'atteinte respiratoire à mycobactéries (tuberculose ou mycobactériose atypique) est fréquente.

Les patients VIH porteurs d'une BPCO procèdent d'une prise en charge identique aux patients séronégatifs. Un point mérite d'être signalé : l'utilisation de corticoïdes inhalés peut conduire à un syndrome de Cushing iatrogène en cas d'association au ritonavir, qui inhibe CYP3A4 (sous-type du système enzymatique hépatique P450), voie métabolique des corticoïdes [10].

Conséquences pour la prise en charge anesthésique

→ **une radiographie pulmonaire** récente est requise avant toute chirurgie chez les patients à risque d'infection opportuniste (selon bilan immunitaire et virologique).

→ devant un infiltrat radiologique, la présentation parfois atypique des mycobactérioses doit faire envisager le **risque de contagiosité** et les mesures *ad hoc*

→ les patients VIH ayant des antécédents d'infection opportuniste respiratoire peuvent évoluer vers la fibrose pulmonaire. Une **exploration fonctionnelle respiratoire** doit dans ce contexte être discutée.

→ l'utilisation de corticoïdes inhalés chez les patients BPCO sous ritonavir peut déclencher un **syndrome de Cushing** (« buffalo neck », hypertension artérielle, troubles phanériens)

Atteinte du système nerveux central

Les patients VIH peuvent développer de nombreuses pathologies neurologiques allant de la toxoplasmose cérébrale, mode d'entrée fréquent dans le SIDA2, à la démence liée au VIH. L'infection à VIH se traduit par une altération des fonctions neuronales, qui peut être regroupée en trois catégories de mécanismes : les facteurs virologiques, la réponse de l'hôte et les cofacteurs environnementaux. Les facteurs virologiques correspondent à des protéines virales (gp120, Tat) qui ont démontré leur capacité à induire des lésions neuronales. La réponse inflammatoire de l'hôte à l'infection à VIH (impliquant les macrophages, les astrocytes et la microglie) avec production de cytokines/chémokines et activation des récepteurs correspondants au niveau cérébral, induit des altérations neuronales fonctionnelles et au niveau ultrastructural. Enfin, certains cofacteurs participent à la genèse des lésions du système nerveux central : alcool, drogue, coinfection par le virus de l'hépatite C (VHC). Ainsi, associée ou aggravée par les infections opportunistes du système nerveux central (toxoplasmose à *Toxoplasma gondii*, leucoencéphalite multifocale progressive à *virus JC*, etc.), la dysfonction cognitive associée au VIH (HAND : HIV-associated neurocognitive disorders) peut évoluer vers la démence. Malgré un effet bénéfique des cART, l'incidence est estimée de 30 à 50 %.

Par ailleurs, les atteintes du système nerveux périphérique de mécanismes variés (neuropathies toxiques liées aux antirétroviraux, mononévrites multiples liées au CMV, à VZV ou VHC, polyneuropathies démyélinisantes inflammatoires, etc.) sont fréquentes au cours de l'évolution de l'infection à VIH. L'atteinte la plus fréquente est la polyneuropathie distale symétrique (complication fréquente au cours du diabète) présente chez plus de 10% des patients VIH et se présentant principalement par des douleurs au niveau des pieds gênant la marche. Les traitements symptomatiques (analgésiques, anti-inflammatoires, opioïdes) ont été proposés ; deux molécules ont été validées dans des essais prospectifs : gabapentine et lamotrigine.

Ces différentes complications, dysfonction cognitive, infections opportunistes du système nerveux central et atteintes périphériques, peuvent être initiées ou aggravées dans le cadre d'un IRIS (voir plus haut). L'atteinte du système nerveux central fait partie des manifestations de l'IRIS.

Conséquences pour la prise en charge anesthésique

→ l'évaluation neurologique préopératoire des patients VIH est nécessaire et la présence d'une dysfonction cognitive doit être prise en compte pour l'**information préanesthésique**

→ en dehors des infections opportunistes évolutives, il n'existe pas d'argument contre-indiquant spécifiquement les **anesthésies périmédullaires** chez les patients VIH

→ les **neuropathies périphériques** des patients VIH sont à gérer comme usuellement vis-à-vis de l'anesthésie locorégionale. Le recours à la gabapentine est de nature à améliorer les symptômes au cours de la période opératoire.

Complications métaboliques et cardio-vasculaires

L'introduction des cART a contribué de façon majeure au développement des complications métaboliques et cardio-vasculaires des patients VIH. Les lipodystrophies, les dyslipidémies et la dysrégulation glycémique (résistance à l'insuline) en sont les principales manifestations métaboliques. Les conséquences cardiovasculaires sont l'athérosclérose et la maladie coronaire, avec une augmentation du risque de maladie coronaire de 1,5 à 2 fois par rapport aux sujets séronégatifs [11]. La prévalence d'infarctus du myocarde inaugural chez les patients sous cART est de 0,5 % (soit une incidence de 3,5 pour 1000 patient-années) [12]. De plus, les patients VIH présentent plus fréquemment que les patients séronégatifs des facteurs de risque associés tels que le tabac, les dyslipidémies et diabète. La prévention de ces complications passe par un suivi annuel et le contrôle des facteurs de risque associés (arrêt du tabac, traitement par statines).

La dysfonction ventriculaire gauche est fréquente chez les patients VIH mais fréquemment méconnue. L'évaluation échographique est plus performante que l'électrocardiogramme pour le diagnostic et l'évaluation.

Le risque thromboembolique est plus élevé chez les patients VIH en comparaison de populations contrôles [13]. Les mécanismes proposés au cours du VIH sont nombreux : augmentation des molécules d'adhésion (E-sélectine et facteur vW) promotrices de l'activation plaquettaire, activation du facteur tissulaire procoagulant, baisse de la protéine S et de l'antithrombine, augmentation des anticorps anticardiolipines. Cette augmentation du risque thromboembolique semble plus liée aux stades avancés de l'infection VIH qu'aux traitements de type cART.

Conséquences pour la prise en charge anesthésique

→ les résultats du **suivi annuel des complications métaboliques** doivent être visés au cours de la consultation pré anesthésique des patients VIH sous cART

→ un **contrôle glycémique périopératoire** des patients VIH sous cART doit être effectué

→ le **risque coronaire** doit être pris en compte chez les patients VIH sous cART et ce d'autant plus qu'il existe des facteurs de risque associés (tabac, dyslipidémies, diabète)

→ une **évaluation échocardiographique préopératoire** doit être proposée chez les patients VIH en cas de chirurgie pouvant entraîner des modifications hémodynamiques

→ les patients au stade SIDA sont à **risque thromboembolique** majoré

Complications impliquant le tube digestif

Les atteintes du tube digestif sont fréquentes au cours de l'infection VIH comme l'illustre le fait que la candidose oesophagienne reste un des principaux modes d'entrée dans le SIDA [2].

Les principales manifestations digestives sont liées aux oesophagites (candidosiques pricipalement mais aussi due à CMV ou HSV) et à la diarrhée dont les causes sont très nombreuses : VIH lui-même, bactéries telles que salmonelles, shigelles, campylobacter, mycobactéries atypiques, parasites tels que cryptosporidies, microsporidies, lamblia, isospora. Les malabsorptions sont une des conséquences de ses complications.

Conséquences pour la prise en charge anesthésique

→ les atteintes oesophagiennes fréquentes sont une cause de **dysphagie** pouvant gêner la prise orale des traitements, en particulier antalgiques

→ à un stade évolué de l'infection, l'atteinte oesophagienne peut augmenter **le risque de reflux** et donc d'inhalation lors de l'induction anesthésique

→ la diarrhée augmente le risque de **troubles hydroélectrolytiques**

Autres complications

Complications rénales

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) des patients VIH est définie par une créatininémie > 1,5 mg/dl (130 µmol/l) ou une augmentation de 1,3 de la valeur normale avec normalisation avant 3 mois. Les mécanismes sont le plus souvent les causes pré rénales et la nécrose tubulaire aigue (ischémique ou médicamenteuse). Depuis les cART, les facteurs de risque sont redevenus comparables à ceux des patients séronégatifs malgré la néphrotoxicité de certains antirétroviraux. Les médicaments impliqués dans l'IRA sont le plus souvent responsables d'une nécrose tubulaire aiguê (foscarnet, pentamidine, cidofovir, adefovir, amphotéricine B, aminosides, cotrimoxazole) ou d'une néphropathie interstitielle (antibiotiques)

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est principalement due à la néphropathie du VIH (HIV-associated nephropathy : HIVAN) plus fréquente chez les sujets de race noire, associant protéinurie, insuffisance rénale et hypertrophie rénale. Depuis l'introduction des cART on constate une amélioration de l'évolution de l'HIVAN. La poursuite évolutive est une indication de corticothérapie. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient retarder la dialyse. Les indications de dialyse n'ont rien de spécifique et la dialyse péritonéale n'est pas associée à une surmortalité, malgré l'augmentation du risque de péritonite. Les patients VIH sont répondeurs à l'érythropoïétine. Les patients VIH à LyCD4+ élevés et charge virale indétectable peuvent être candidats à une transplantation rénale.

Complications hématologiques

Elles peuvent toucher les trois lignées de mécanisme périphérique ou central. Les causes de l'atteinte médullaire sont multiples : infectieuses, toxiques ou néoplasiques. Les patients VIH sont de plus susceptibles de développer un purpura thrombocytopénique idiopathique lié soit au développement d'immunoglobulines antiplaquettes, soit par une cytotoxicité directe du VIH vis-à-vis des mégacaryocytes.

Conséquences pour la prise en charge anesthésique

→ Le risque d'**insuffisance rénale liée aux traitements** est élevé chez les patients VIH

→ les **indications d'érythropoiétine** chez l'insuffisant rénal et/ou en chirurgie hémorragique sont inchangées chez les patients VIH

→ la séropositivité VIH n'est pas un critère de contre indication absolue de la **greffe rénale**

→ les atteintes des 3 lignées sanguines sont fréquentes chez le patient VIH et justifient un **contrôle de la numération sanguine**

TRAITEMENTS ANTI-RETROVIRAUX – GESTION DES ARRÊTS DE TRAITEMENTS ET INTERACTIONS AVEC LA PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE

Les cART ont largement modifié le pronostic de l'infection VIH. Le principal objectif de cette stratégie thérapeutique est la suppression de la réplication virale attestée par une charge virale indétectable (celle-ci est estimée par la mesure des ARNm viraux plasmatiques). Une adhérence non optimale au traitement (interruptions itératives) altère le contrôle virologique de l'infection et est susceptible d'accroître la morbi-mortalité et les phénomènes de résistance. L'observance (assiduité et régularité des prises médicamenteuses) est un objectif primordial du suivi thérapeutique, conditionnant le succès du traitement et la prévention de la progression clinique de la maladie14. Ainsi, l'interruption de traitements antirétroviraux est potentiellement délétère et doit être décidée de façon raisonnée.

Risques d'évènement à l'arrêt et au maintien d'un traitement anti-rétroviral

Évaluation du risque d'arrêt

Les risques d'arrêt d'un traitement antirétroviral peuvent être approchés en fonction du contexte :

Selon l'observance : une observance inférieure à 95% (soit moins d'une erreur par semaine en cas de 2 prises quotidiennes et environ une erreur par mois pour une prise quotidienne) augmente, proportionnellement à la fréquence de non observance, le risque d'échappement virologique. Dans une population de 5472 patients ayant un taux élevé de lymphocytes CD4+ (LyCD4+ > 350/mm^3), une stratégie thérapeutique proposant de façon randomisée des interruptions programmées de traitement (afin d'optimiser l'adhérence et la tolérance) jusqu'à décroissance inférieure à 250/mm^3 puis réintroduction du traitement, a été évaluée sur une période de 16 mois. L'interruption thérapeutique était associée à une augmentation significative de la morbi-mortalité associée à un taux de LyCD4+ plus bas et une charge virale plus élevée [15]. Ainsi, les interruptions de traitement telles qu'elles ont été évaluées dans le cadre de programmes spécifiques (interruptions programmées) ont démontré un effet délétère sur l'évolution virale et immunitaire des patients VIH. Néanmoins, les effets observés sont en relation avec des interruptions prolongées (plusieurs semaines), aucune étude n'étant disponible sur une interruption ponctuelle de moins d'une semaine en rapport avec la période périopératoire. A contrario, et cela relativise les effets négatifs d'une interruption ponctuelle, les variabilités intra-individuelles importantes des taux sériques lors d'un traitement antirétroviral prolongé ne s'accompagnent d'aucune modification du statut viral des patients.

Selon la période : l'interruption d'un cART ne représente vraisemblablement pas le même niveau de risque selon le moment de l'histoire médicale du patient. Un premier traitement antirétroviral a pour objectif une charge virale indétectable dans un délai de six mois. Cet objectif est en premier lieu non

atteint en cas de mauvaise observance et doit imposer des mesures correctives. De la même façon, un traitement récemment ou prochainement modifié en cas d'échec virologique avéré nécessite une observance optimale. Par contre, bien que des traitements intermittents ne soient pas recommandés, une interruption ponctuelle en période de suppression de la réplication virale et de restauration immunitaire (nadir de LyCD4+ > 250/mm^3) est envisageable sans risque supplémentaire documenté.

Selon le terrain : du fait de l'activité de certains antirétroviraux sur le virus de l'hépatite B (lamivudine, tenofovir, emtricitabine), un arrêt thérapeutique prolongé (en réanimation par exemple) entraîne un risque d'acutisation d'une hépatite B chronique.

Evaluation du risque de maintien

L'éventualité d'interrompre un traitement antirétroviral au motif des risques associés aux interférences avec les situations cliniques en anesthésie-réanimation est rare. Par exemple, la possibilité d'un phénomène de résistance à l'insuline fréquent avec les cART16 ne peut à lui seul justifier une interruption du traitement en période périopératoire. Ainsi, le risque du maintien d'un cART procède de la connaissance des complications spécifiques de cette thérapeutique et des interactions médicamenteuses.

Quelques situations doivent être soulignées :

- les conséquences des modifications métaboliques dues aux cART : d'une part les phénomènes de lipodystrophie/dyslipidémie induits par les cART et dans lesquels l'altération des fonctions mitochondriales dans le tissu adipeux a été montrée. Ces différentes modifications induites par les cART augmentent le risque d'acidose lactique, le risque de résistance à l'insuline et le risque global cardio-vasculaire de ces patients16,17 ; d'autre part les effets des cART sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 2B6 et CYP 3A4 particulièrement) qui impliquent des modifications pharmacocinétiques pour tous les médicaments dont la voie métabolique implique fortement le cytochrome P450, benzodiazépines, barbituriques et morphiniques en particulier [18, 19, 20] ;
- les interférences des médicaments utilisés en anesthésie-réanimation sur la pharmacocinétique des antirétroviraux (voir ci-dessous) ;
- la survenue d'un IRIS ou syndrome de restauration immunitaire [21] (voir plus haut). L'IRIS peut dévoiler ou aggraver une infection opportuniste (particulièrement à mycobactéries) et faire discuter l'interruption du traitement antirétroviral, particulièrement si le taux de CD4 est > 200/mm^3. Dans tous les cas une telle décision procède d'un avis spécialisé.

Interactions médicamenteuses avec les médicaments en anesthésie réanimation

Les classes thérapeutiques antirétrovirales sont les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de protéase (IP), les inhibiteurs de fusion (IF). De nouvelles classes thérapeutiques sont en cours d'évaluation (antagonistes du récepteur CCR5, inhibiteurs de l'intégrase….).

La pharmacocinétique de différentes molécules utilisées dans les polythérapies sont :

- pour les INTI, une élimination principalement rénale avec métabolisme par glucuronoconjugaison pour la zidovudine et l'abacavir.
- pour les IP un métabolisme intestinal (d'où leur faible biodisponibilité) puis au niveau hépatique par les isoenzymes du cytochrome P450 : CYP3A4 et CYP3A5 (de même que les INNTI). Le ritonavir (IP) est un puissant inhibiteur du CYP3A et induit une augmentation significative des concentrations sériques des IP associés

- pour les IF, l'enfuvirtide a un métabolisme indépendant du CYP3A.

Les interférences entre antirétroviraux sont fréquentes et significatives, mais ne seront pas abordées dans ce chapitre et font l'objet d'un suivi thérapeutique spécifique devant faire appel au médecin spécialiste.

Les éléments déterminants des interactions potentielles des médicaments de l'anesthésie-réanimation sur un traitement antirétroviral en cours procèdent essentiellement des interférences pharmacocinétiques des différents médicaments. Une mise au point complète des interactions médicamenteuses des antirétroviraux avec les autres médicaments, mise à jour régulièrement, est disponible sur le site Internet : *http://www.hiv-druginteractions.org.*

Effets secondaires des cART pouvant être aggravés par les médicaments de l'anesthésie-réanimation

Une synthèse simplifiée des principaux effets secondaires des polythérapies est rapportée dans le tableau 1 [17, 22, 23, 24, 25]. Ces effets secondaires peuvent avoir des implications de gravité très variable vis-à-vis de l'anesthésie-réanimation. Par exemple, l'existence d'une neuropathie liée à un traitement par certains INTI (ex : didanosine) doit être prise en compte pour la réalisation d'une anesthésie locorégionale périnerveuse. L'augmentation du risque d'acidose lactique, de résistance à l'insuline et du risque cardio-vasculaire est à prendre en compte particulièrement en secteur de réanimation (conséquences des modifications des apports énergétiques, des paramètres hémodynamiques, augmentation de la dette myocardique en O_2, hypoxie….).

Tableau 1. Principaux effets secondaires des antirétroviraux.

	Hépatotoxicité	Pancréatite	Neuropathie	Hématotoxicité	Néphrotoxicité	Dyslipidémie	Lipodystrophie	Toxicité mitochondriale	Interférence CYP3a4	Autres
INTI										
Zidovudine (Rétrovir®)		+		+	+		+	+		
Didanosine (Videx®)		+	+					+		
Stavudine (Zérit®)		+	+			+	+	+		
Lamivudine (Epivir®)		+						+		
Zalcitabine (Hivid®)		+	+					+		
Tenofovir (Viread®)					+			+		
Emtricitabine (Emtriva®)		+	+					+		
Abacavir (Ziagen®)								+		Hypersensibilité
INNTI										
Névirapine (Viramune®)	+								+	Stevens-Johnson
Efavirenz (Sustiva®)									+	Tératogène Toxicité SNC
Delavirdine (Rescriptor®)									+	Hypersensibilité
Anti Protéases										
Atazanavir (Reyataz®)						+			+	↑ bilirubine libre

Darunavir (Prezista®)									+	Troubles digestifs Allergie Sulfamides
Amprenavir/ Fosamprenavir (Agenerase® / Telzir®)						+			+	Troubles digestifs Rash cutané
Indinavir (Crixivan®)									+	Lithiases rénales, effet retinoid-like, paronychie
Lopinavir avec ritonavir (Kaletra®)						+			+	Troubles digestifs
Nelfinavir (Viracept®)									+	Troubles digestifs
Ritonavir (Norvir®)						+			+	Résistance insuline
Saquinavir (Invirase®)									+	Troubles digestifs
Tipranavir (Aptivus®)	+					+			+	
Enfuvirtide (Fuzeon®)										Réaction locale (IV) ↑ risque pneumonie

Médicaments anesthésiques modifiant la pharmacocinétique des cART

Des données limitées ont suggéré une possibilité de modification de la glucoroconjugaison de la zidovudine par les benzodiazépines et le propofol (augmentation des taux), et le phénobarbital (diminution des taux) [26, 27, 28].

Certains médicaments fréquemment utilisés en anesthésie peuvent interférer sur les antirétroviraux : par exemple, les antifongiques azolés peuvent augmenter de 25-70% les taux sériques du saquinavir (IP) et de même les macrolides en augmentent les taux sériques de plus de 100% et la cimétidine de 120% [29]. Une synthèse des précautions d'utilisation des agents anesthésiques et des antirétroviraux est rapportée dans le tableau 2.

Tableau 2. Association antirétroviraux et médicaments en anesthésie-réanimation.

	IP	**Zidovudine***	**INNTI**
Analgésiques			
Opioïdes	SURV	OK	SURV
AINS	SURV	Ø	OK
Paracétamol	OK	OK	OK
Hypnotiques			
Benzodiazépines	SURV Midazolam NR	OK	SURV Midazolam NR
Propofol	Ø	Ø	Ø
Halogénés	OK	Ø	OK
Kétamine	OK	Ø	SURV
Anticonvulsivants			
Phénobarbital	SURV sauf NR avec Darunavir	Ø	SURV
Phénitoine	SURV sauf NR avec Darunavir	SURV	SURV
Valproate	SURV	SURV	OK sauf SURV avec nevirapine

Carbamazépine	SURV sauf NR avec Darunavir	Ø	SURV
Antiarythmiques			
Amiodarone	CI	Ø	SURV
Flécaïne	CI sauf SURV avec Nelfinavir	Ø	SURV
Bétabloqueurs	SURV	Ø	OK
Lidocaïne	SURV sauf CI avec Darunavir	Ø	SURV
Divers			
Metformine	OK	Ø	OK
Hypolipémiants	Fibrate OK Statine NR	Ø	SURV
Oméprazole	SURV sauf NR avec Nelfinavir/Atazanavir	Ø	OK
Antimigraineux	Derivés ergot seigle CI sumatriptan OK	Ø	Dérivés ergot seigle CI sumatriptan OK

Association sans interaction attendue (**OK**), nécessitant une surveillance pharmacologique (**SURV**), non recommandée, car sur- ou sous-dosage possible (**NR**) ou contre-indiquée car risque vital potentiel (**CI**) et en cas d'absence de données (**Ø**). D'après http://www.hiv-druginteractions.org
* pour les autres INTI, peu de données disponibles

Enfin un traitement par rifampicine (par exemple dans le cadre d'une infection nosocomiale staphylococcique) est contre indiqué avec les IP non associés au ritonavir [14]. En cas de nécessité impérative sans alternative thérapeutique, un monitorage thérapeutique des IP est obligatoire.

Situation spécifique - la réanimation prolongée

De nombreux paramètres peuvent modifier les taux sériques des traitements antirétroviraux administrés en réanimation : absence de forme injectable (à l'exception de la zidovudine intraveineux et de l'enfuvirtide sous-cutané) nécessitant une reconstitution pour administration par une sonde digestive, fréquences des modifications physiologiques altérant l'absorption digestive (iléus digestif, nutrition entérale continue, traitement par anti-ulcéreux….), insuffisance hépatique ou rénale associée. Un monitorage thérapeutique est donc nécessaire en réanimation. Plusieurs pathologies liées aux traitements antirétroviraux peuvent poser des problèmes spécifiques en réanimation :

- augmentation du risque cardio-vasculaire (risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,26 par année d'exposition aux cART) [12] avec un risque accru de resténose après reperméabilisation ;
- phénomène de résistance à l'insuline fréquent [16] ;
- risque d'acutisation d'une hépatite B chronique en cas d'interruption d'un antirétroviral ayant une activité spécifique sur le virus de l'hépatite B (lamivudine, tenofovir, emtricitabine) **;**
- risque d'acidose lactique avec les INTI, avec une mortalité proche de 50 % ;
- risque de surdosage en benzodiazépine (administrée de façon prolongée) en cas d'association aux INNTI et aux antiprotéases ;

- la mise en route, la poursuite ou l'interruption d'un traitement antirétroviral en réanimation reste sujette à débat et doit être envisagée au cas par cas, car les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure.

Stratégie d'arrêt, de maintien et/ou de substitution

La stratégie vis-à-vis d'un traitement antirétroviral repose sur plusieurs impératifs qui découlent des différents arguments développés ci-dessus :

- en toute circonstance il faut, autant que possible, éviter toute interruption thérapeutique
- la prise des IP nécessite une prise alimentaire (corps gras) concomitante et est donc incompatible avec le jeûne préopératoire
- en cas d'absolue nécessité, l'interruption thérapeutique devra être la plus courte possible dans le temps : 24 à 48 heures sans conséquence évaluable à ce jour
- en cas d'interruption thérapeutique, celle-ci devra porter sur l'ensemble du traitement afin d'éviter une monothérapie source potentielle d'émergence de résistance virale
- la plupart des médicaments de l'anesthésie peuvent être utilisés de façon ponctuelle sans précautions spécifiques
- l'association du midazolam à un traitement antirétroviral peut entraîner une majoration de sa pharmacodynamie (dépression respiratoire, somnolence)
- en réanimation le maintien du traitement antirétroviral (administration entérale exclusive de la plupart des médicaments antirétroviraux) implique une stratégie active (gestion des apports par sonde entérale) et un monitorage thérapeutique

Doit-on faire appel à un spécialiste pour accord ?

Comme dans toute pathologie chronique, le traitement antirétroviral est l'objet d'un suivi prolongé et d'un lien fort entre le prescripteur référent et son patient. De plus la dimension psychologique de cette pathologie, les implications des modifications thérapeutiques et les enjeux d'une observance optimale ont un impact important et nécessitent une gestion coordonnée.

Tous ces éléments imposent un avis spécialisé, autant pour gérer et expliquer la stratégie choisie vis-à-vis du traitement (maintien, arrêt ponctuel, arrêt plus prolongé) que pour assurer un suivi dans le temps (période post opératoire ou séjour de réanimation) avec une collaboration continue entre les praticiens (anesthésistes réanimateurs et infectiologues ou hématologues). Ainsi lors de la consultation d'anesthésie, l'avis du prescripteur référent du traitement antirétroviral sera systématiquement sollicité concernant l'arrêt du traitement dans le cadre du jeûne pré opératoire (mais également des précautions vis-à-vis du risque infectieux, des risques secondaires cardio-vasculaires ou métaboliques, etc.).

Technique d'anesthésie et d'analgésie adaptée

Les techniques choisies doivent prendre en compte les interactions médicamenteuses détaillées ci-dessus. De plus, le maintien du traitement rétroviral dans le contexte du bloc opératoire ou de la réanimation doit s'accompagner d'une gestion des risques induits par cette thérapeutique, en particulier les phénomènes d'obésité, d'hypertension artérielle, de résistance insulinique, de dysrégulation lipidique et d'augmentation du risque cardio-vasculaire : ces différentes complications secondaires au traitement antirétroviral sont regroupés sous le vocable « syndrome métabolique » [16, 17, 30]. Sans les détailler ici, les techniques anesthésiques et de réanimation intègreront prévention et

traitement de ces différentes complications (qui peuvent être isolées ou combinées) et ce de façon usuelle, y compris dans le cadre du bilan préopératoire.

Certains points peuvent néanmoins être précisés :

- sur le plan pharmacologique, l'utilisation de midazolam doit prendre en compte la possibilité d'une modification de sa pharmacodynamie ;
- l'utilisation prolongée de propofol peut majorer une dyslipidémie. En particulier le risque d'hypertriglycéridémie et de pancréatite doit être pris en compte dans les associations aux INTI ;
- le recours à une anesthésie locorégionale ne présente aucune restriction spécifique, en dehors de l'existence préalable d'une neuropathie sévère ;
- l'anesthésie péridurale en obstétrique est une technique utilisable sans restriction dans ce contexte.

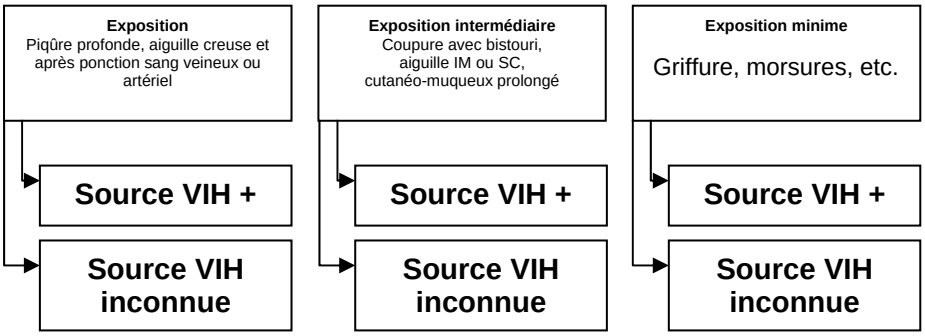
ACCIDENTS D'EXPOSITION AU SANG – GESTION DU RISQUE AU BLOC OPERATOIRE

Le risque de transmission du VIH après piqûre accidentelle est évalué à 0,3% (5-10% pour le VHC) et après contact muqueux à 0,09 %. Sur peau lésée, le risque peut être plus élevé [31,32]. Il n'y a pas de preuve de risque de contamination vis-à-vis du VIH à partir de supports inertes.

Malgré un niveau de preuve faible et qui ne pourra probablement pas être amélioré du fait de l'impossibilité d'un groupe contrôle prospectif exposé au risque sans traitement, un traitement post exposition (TPE) de 4 semaines initié aussi rapidement que possible après l'exposition au risque est recommandé. Le taux de TPE prescrit chez les soignants après exposition au sang (de statut VIH non connu) est de l'ordre de 30-35 %.

En accord avec la circulaire DGS/DHOS/DRT/DSS/SD6 A n° 2003-165 du 2 avril 2003 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH, le schéma proposé est donné dans la figure 1

Figure 1. Schéma recommandé de prise en charge après accident d'exposition au sang contaminé par le VIH.



Dans tous les cas, la procédure comprend une déclaration d'accident d'exposition au sang (AES) et la demande d'un avis spécialisé (référent(s) de l'établissement de santé). En dehors des heures ouvrables, « *les services des urgences restent la seule filière de prise en charge* » (circulaire 2003).

Après un AES, il faut :

1. Immédiatement : nettoyage à l'eau et au savon doux suivi d'une exposition d'au moins 5 minutes à un antiseptique (Dakin, Povidone ou Alccol 70°) et pour les muqueuses, rinçage abondant 5 minutes (NaCl 0,9% ou eau)

2. Bilan : de la personne source si son statut sérologique n'est pas connu (sérologie VIH, VHB, VHC avec virémies) et de la personne exposée (sérologie + virémie initiale + déclaration à la Médecine du travail)
3. suivi ultérieur de la personne exposée avec risque élevée ou intermédiaire : après le bilan initial, contrôle sérologique aux 2e et 4e mois, virémie au 2e mois. Contrôle biologique de la tolérance à 15 et 30 jours en cas de TPE.

La prévention au bloc opératoire passe par les mesures de barrière (gants, lunettes, masques avec visières), la mise à disposition et gestion appropriée de containers sécurisés pour les aiguilles et matériels coupants, la vaccination systématique pour le VHB. Le bionettoyage de la salle opératoire après la prise en charge d'un patient VIH fait l'objet d'une procédure renforcée (comme pour les hépatites).

AUTRES PROBLÈMES LIES À L'ANESTHÉSIE ET/OU LA RÉANIMATION DES PATIENTS VIH

Transfusion sanguine

La transfusion sanguine n'est l'objet d'aucune restriction chez les patients VIH. Une étude prospective comparative chez les patients VIH+ et CMV+ a démontré l'absence d'effet de la transfusion sanguine sur l'évolution de l'infection VIH, la charge virale de même que l'absence d'intérêt des produits déleucocytés en terme de survie [33].

Transplantation d'organes solides

Les données de la littérature s'appuyant sur des séries essentiellement rétrospectives confirment la possibilité de transplantation d'organes solides (rein, foie) chez les patients VIH tout en les restreignant aux patients à charge virale basse ou nulle et avec un taux de LyCD4+ élevé. Les suites opératoires sont similaires à celles des patients séronégatifs mais avec un risque plus élevé de complications infectieuses.

Séjours en soins intensifs / réanimation

La survie globale des patients VIH s'est améliorée au cours du temps concomitamment à l'augmentation du nombre de patients VIH admis en réanimation. Les principales indications de réanimation sont les complications respiratoires, pneumonies bactériennes et pneumocystose puis les complications neurologiques et hépatiques [34, 35, 36].

Les réactions aux cART sont également une cause fréquente d'admission en réanimation. Acidose lactique par toxicité mitochondriale, syndrome d'hypersensibilité après introduction des antirétroviraux (pouvant se manifester par une fièvre, un rash, des douleurs abdominales voire une pneumopathie infiltrative, une hépatite fulminate), IRIS (voir plus haut), complications cardio-vasculaires (dont la présentation et le traitement n'ont rien de spécifique) sont les principales causes supplémentaires d'admission en réanimation.

REFERENCES

1. Nardone A, Alix J. HIV infection in Europe. Bull Epidemiol Hebd 2007; 46: 398-400
2. Pillonel J. HIV and AIDS surveillance in France, 2006. Bull Epidemiol Hebd 2007; 46: 386-93

3. Cazein F, Pillonel J, Lmounga L, Le Strat Y, Bousquet V, Spaccaferri G, et al. Surveillance of HIV screening and HIV/AIDS diagnosis, France, 2008. Bull Epidemiol Hebd 2009; 2: 1-5

4. Eichler A, Eiden U, Kessler P. [Aids and anesthesia]. Anaesthesist 2000; 49: 1006-17

5. Madiba TE, Muckart DJ, Thomson SR. Human immunodeficiency disease: how should it affect surgical decision making? World J Surg 2009; 33: 899-909

6. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. Aids; 24: 123-37

7. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339: 33-9

8. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. Chest 2008; 134: 1287-98

9. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. Lancet 2006; 367: 926-37

10. Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4394-8

11. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. Circulation 2008; 118: 198-210

12. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349: 1993-2003

13. Fultz SL, McGinnis KA, Skanderson M, Ragni MV, Justice AC. Association of venous thromboembolism with human immunodeficiency virus and mortality in veterans. Am J Med 2004; 116: 420-3

14. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006 – sous la direction de P.Yeni. Flammarion ed. (www.sante.gouv.fr) Paris 2006: 348 pages

15. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006; 355: 2283-96

16. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005; 352: 48-62

17. Morse CG, Kovacs JA. Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. Jama 2006; 296: 844-54

18. Lotsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G. Drug interactions with patient-controlled analgesia. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 31-57

19. Bruce RD, McCance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. Clin Infect Dis 2006; 43 Suppl 4: S216-23

20. Antoniou T, Tseng AL: Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Ann Pharmacother 2002; 36: 1598-613

21. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2006; 42: 1639-46

22. Montaner JS, Cote HC, Harris M, Hogg RS, Yip B, Chan JW, et al. Mitochondrial toxicity in the era of HAART: evaluating venous lactate and peripheral blood mitochondrial DNA in

HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S85-90

23. Deeks SG. Antiretroviral treatment of HIV infected adults. Bmj 2006; 332: 1489

24. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1195-211

25. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. Am J Kidney Dis 2005; 45: 804-17

26. Haumont M, Magdalou J, Lafaurie C, Ziegler JM, Siest G, Colin JN. Phenobarbital inducible UDP-glucuronosyltransferase is responsible for glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine: characterization of the enzyme in human and rat liver microsomes. Arch Biochem Biophys 1990; 281: 264-70

27. Rajaonarison JF, Lacarelle B, Catalin J, Placidi M, Rahmani R. 3'-azido-3'-deoxythymidine drug interactions. Screening for inhibitors in human liver microsomes. Drug Metab Dispos 1992; 20: 578-84

28. Sim SM, Back DJ, Breckenridge AM. The effect of various drugs on the glucuronidation of zidovudine (azidothymidine; AZT) by human liver microsomes. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 17-21

29. Back DJ. Drug-drug interactions that matter. Top HIV Med 2006; 14: 88-92

30. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. Diabetes Care 2005; 28: 132-7

31. Leiss JK. Management practices and risk of occupational blood exposure in U.S. paramedics: non-intact skin exposure. Ann Epidemiol 2009; 19: 884-90

32. Lee R. Occupational transmission of bloodborne diseases to healthcare workers in developing countries: meeting the challenges. J Hosp Infect 2009; 72: 285-91

33. Collier AC, Kalish LA, Busch MP, Gernsheimer T, Assmann SF, Lane TA, et al. Leukocyte-reduced red blood cell transfusions in patients with anemia and human immunodeficiency virus infection: the Viral Activation Transfusion Study: a randomized controlled trial. Jama 2001; 285: 1592-601

34. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive care of patients with HIV infection. N Engl J Med 2006; 355: 173-81

35. Narasimhan M, Posner AJ, DePalo VA, Mayo PH, Rosen MJ. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Chest 2004; 125: 1800-4

36. Vincent B, Timsit JF, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. Intensive Care Med 2004; 30: 859-66