

Considérations anesthésiques chez le patient VIH-positif non-sidatique

PAR MARTIN GIRARD, M.D.

Alors que se multiplient les articles de revue sur les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), peu d'auteurs se sont intéressés à la problématique particulière des considérations anesthésiques chez les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), mais n'ayant pas développé le SIDA. Alors qu'à l'échelle mondiale l'épidémie du SIDA progresse de façon rapide, depuis 1997, le phénomène inverse s'observe dans les grands pays industrialisés où la disponibilité de traitements antirétroviraux efficaces a entraîné une réduction drastique des cas de patients atteints du SIDA. Par contre, si la prévalence du SIDA est à la baisse, celle du VIH ne cesse de croître. Moins malades que s'ils étaient atteints du SIDA, les patients séropositifs n'en demeurent pas moins une population avec des considérations anesthésiques particulières. En effet, l'infection au VIH peut être symptomatique chez un patient sans que celui-ci n'ait, pour autant, développé d'infections opportunistes. De plus, la gestion périopératoire de la thérapie antirétrovirale, ses effets secondaires et les interactions médicamenteuses de celle-ci avec les agents anesthésiques se doivent d'être connus. Finalement, la participation de l'anesthésiologiste à la prise en charge de la femme enceinte séropositive l'oblige à être familier avec ses principes.

HISTORIQUE

Depuis la description en 1981 de ce qui allait devenir les 5 premiers cas rapportés de patients atteints du SIDA, nous avons assisté à l'émergence d'une maladie qui, jusqu'à tout récemment, était la première cause de mortalité chez les sujets âgés de 25 à 44 ans aux États-Unis. Il a fallu attendre deux ans avant que le Dr Luc Montaignier n'identifie le VIH comme l'agent responsable du SIDA et 1985 avant qu'un test de dépistage ne soit mis au point. Jusqu'à l'arrivée de la zidovudine (AZT), le premier inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), en 1987, le corps médical, impuissant, assiste à une hécatombe. Malgré le développement d'autres INTI, il faudra attendre la mise en marché du saquinavir, le premier inhibiteur de la protéase (IP), et son association avec les INTI pour observer les premières réductions significatives du taux de mortalité reliée au SIDA.

Tendance démographique

Si les pays développés ont pu bénéficier de ces dernières avancées, il en va tout autrement pour les pays du tiers-monde où, pour des raisons culturelles et économiques, l'épidémie du SIDA atteint des proportions inquiétantes. Parmi les régions les plus touchées, on note l'Afrique sub-saharienne où l'on estime que 7,5 % à 8,5 % de la population adulte est infectée par le VIH et même jusqu'à 30 % dans certaines régions d'Afrique centrale. Jusqu'à présent moins touchées que l'Afrique sub-saharienne et les Caraïbes, l'Inde et l'Asie du sud-est connaissent des taux de croissance très rapides. Dans la majorité de ces régions, la transmission hétérosexuelle du virus est le mode de transmission le plus souvent mis en cause.

Comité de l'éducation
médicale continue
Département d'anesthésiologie
Université de Montréal

Pierre Drolet, MD
Président et co-éditeur
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Jean-François Hardy, MD
Co-éditeur et
directeur du département
Université de Montréal

François Donati, MD, *co-éditeur*
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Edith Villeneuve, MD
Hôpital Ste-Justine

Robert Blain, MD
Institut de Cardiologie de Montréal

Anna Fabrizi, MD
CHUM

Robert Thivierge, MD
Vice-doyen
Formation Continue
Université de Montréal

Université de Montréal
Département d'anesthésiologie
Faculté de médecine

Université 
de Montréal
Faculté de médecine
Département d'anesthésiologie

Le contenu rédactionnel d'*Anesthésiologie*
– *Conférences scientifiques* est déterminé
exclusivement par le
Département d'anesthésiologie,
Faculté de médecine,
Université de Montréal.

En Amérique du Nord, on observe depuis 1995 une diminution importante des nouveaux cas du SIDA et de la mortalité y étant reliée. Malheureusement, contrairement à cette tendance, la prévalence du VIH, elle, continue d'augmenter. Cette disparité est due aux traitements efficaces disponibles aujourd'hui et utilisés de façon précoce. Si les hommes bisexuels ou homosexuels, les réfugiés de pays endémiques et les utilisateurs de drogues intraveineuses restent actuellement les groupes les plus touchés, les femmes en âge de procréer représentent le groupe connaissant la croissance la plus rapide.

LE VIRUS D'IMMUNODÉFICIENCE HUMAIN (VIH)

Virus

Le VIH est un rétrovirus du sous-groupe des lentivirus avec un tropisme particulier pour les lymphocytes T CD₄, les monocytes ainsi que ses cellules dérivées (p. ex. macrophages, microglie). Il a été isolé dans tous les liquides biologiques allant du sang jusqu'au lait maternel et infecte un nouvel organisme lorsqu'un de ces liquides entre en contact avec une muqueuse traumatisée ou directement avec le lit vasculaire.

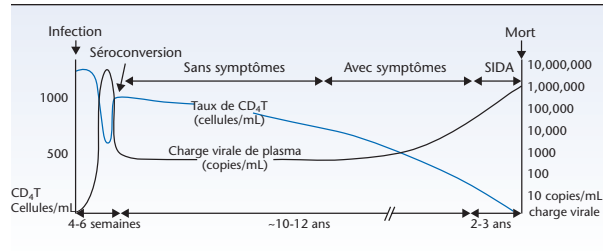
Histoire naturelle

Après inoculation, on peut cultiver le virus à partir du plasma aussi tôt qu'après 5 jours. Dans les deux à huit semaines suivant l'infection, jusqu'à 80 % des patients présenteront des symptômes transitoires non spécifiques semblables à la mononucléose (fièvre, fatigue, adénopathies, myalgies, pharyngite, etc.). Ce syndrome viral est associé à une brusque diminution des lymphocytes T CD₄⁺ (CD₄) et à une augmentation de la charge virale (CV) toutes deux, elles aussi, transitoires (Figure 1). Puis, s'ensuivra une période de 10 à 12 ans pendant laquelle la CV augmentera alors que les CD₄ diminueront progressivement avant d'atteindre le seuil de 200/mm³, niveau fortement associé au développement du SIDA. Bien que 85 % des patients infectés non traités suivront ce modèle, 10 % connaîtront une évolution accélérée sur 2 à 3 ans alors qu'un autre 5 % ne développeront jamais le SIDA. Le risque infectieux étant relié à la CV, on retrouve deux périodes plus dangereuses, la primo-infection ainsi que le SIDA.

Manifestations cliniques

En 1993, le Center for Disease Control américain (CDC) établissait une classification basée sur la symptomatologie du patient et sur son taux de CD₄ (Tableau 1). Était défini comme ayant développé le SIDA, tout patient avec une infection opportuniste ou ayant des CD₄ inférieurs à 200/mm³. En pratique, les deux sont fortement corrélés. Bien que n'ayant

FIGURE 1 : Évolution du VIH/SIDA



Reproduit avec l'autorisation de Blackwell Publishing à partir de *Anesthesia* 2000;55:344-54.

pas, au sens strict du terme, développé le SIDA, les patients au stade clinique B sont, par définition, symptomatiques. Parmi les manifestations susceptibles d'intéresser l'anesthésiologiste, on note la thrombocytopénie et les neuropathies périphériques.

La thrombocytopénie est directement reliée au taux de CD₄¹. Seulement 3 % des patients avec des CD₄ supérieurs à 400/mm³ sont thrombocytopéniques (< 150 G/L) alors que cette proportion augmente à 10 % avec des CD₄ inférieurs à 400/mm³. De rares patients développeront une thrombocytopénie plus importante avec des plaquettes inférieures à 50 G/L qui, dans la majorité des cas, répond à l'introduction d'antirétroviraux. Si une réponse plus rapide est nécessaire ou, plus rarement, si le traitement se révèle inefficace, ces patients répondent habituellement aux mêmes traitements que dans les cas de purpura thrombocytopénique idiopathique, tels l'administration de glucocorticoïdes et d'immunoglobulines intraveineuses.

De façon similaire, la prévalence des neuropathies périphériques augmente elle aussi au fur et à mesure que se détériore le statut immunitaire du patient infecté au VIH². Alors que 2 % des patients avec des CD₄ supérieurs à 500/mm³ démontrent une atteinte symptomatique, cette proportion augmente à 30 %

TABLEAU 1 : Stades infectieux du CDC (définition de 1993)

Numération des lymphocytes CD4 (cellules/mm ³)	Stades cliniques		
	A Asymptomatique, primo-infection ou adénopathies diffuses chroniques	B Infection symptomatique (excluant A et C)	C SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3*	B3*	C3*

* Par définition, tout patient avec des CD₄ < 200/mm³ est considéré avoir développé le SIDA

chez les patients atteints du SIDA. De plus, lors d'études histopathologiques chez ces derniers, des anomalies caractéristiques étaient décelées chez près de 100 % des spécimens examinés. Plusieurs types de neuropathie périphérique ont été identifiés chez les patients infectés au VIH. La neuropathie distale sensorielle, la plus commune des neuropathies périphériques, consiste en un syndrome douloureux s'attaquant principalement aux pieds. Complicant le diagnostic, un syndrome similaire peut survenir avec la prise d'INTI, particulièrement la didanosine, la zalcitabine et la stavudine. Dans les deux cas, la réduction des doses d'INTI ou la substitution de ceux-ci par un agent antirétroviral d'une autre classe constitue habituellement la première manœuvre thérapeutique. D'un intérêt plus particulier pour l'anesthésiologiste, on observe une dysfonction du système autonome cardiaque chez près de 15 % des patients, tous stades confondus. Finalement, alors que la prévalence des neuropathies mentionnées ci-dessus augmente avec la diminution des CD₄, un patient infecté au VIH peut développer à tout moment un *mononeuritis multiplex* (atteinte simultanée ou séquentielle de plusieurs nerfs non contigus anatomiquement). Plus rarement, un Guillain-Barré peut survenir, surtout lors de la période asymptomatique.

En plus des CD₄ comme facteur pronostique, on retrouve aussi la CV. Alors que les CD₄ sont un meilleur reflet du statut immunologique actuel d'un patient, la CV, elle, donne des indices quant à la progression de la maladie.

Traitement antirétroviral

De façon générale, tout patient symptomatique (stade B) ou ayant développé le SIDA (stade C) bénéficiera d'un traitement antirétroviral. La décision de traiter un patient asymptomatique (stade A) est plus complexe et doit tenir compte du niveau des CD₄ et de la CV. La situation particulière de la femme enceinte sera discutée plus bas.

Depuis 1997, la thérapie antirétrovirale est constituée d'une combinaison d'agents antirétroviraux, la plus commune associant deux INTI et un IP. Une thérapie antirétrovirale efficace devrait donner lieu à une diminution de la CV sous le seuil détectable (50 copies/mL) dans les 20 semaines suivant le début du traitement chez près de 50 à 70 % des patients.

On retrouve trois familles de molécules utilisées couramment pour le traitement de l'infection par le VIH (Tableau 2): les INTI, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les IP. Commercialisé au Canada en octobre 2003, l'enfuvirtide est la première molécule d'une nouvelle famille d'antirétroviraux, les inhibiteurs de fusion. Seule thérapie actuellement disponible pour les patients

ayant développé de multiples résistances aux antirétroviraux, ceux-ci doivent déboursier 29 000\$ annuellement pour y avoir accès. Alors que l'enfuvirtide ne s'administre que par voie sous-cutanée et qu'une forme injectable de l'AZT a aussi été développée, tous les autres antirétroviraux ne sont disponibles que par voie orale.

Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)

Les INTI sont les premières molécules ayant été développées. Se substituant aux acides aminés, les INTI interfèrent avec la synthèse du nouvel ADN viral durant la transcription inverse en faisant office de terminateur de chaîne. Même s'ils démontrent une affinité supérieure pour la transcriptase inverse, les INTI antagonisent aussi l'action de l'ADN polymérase humaine donnant lieu à de multiples toxicités. Ayant décrit la neuropathie périphérique précédemment, deux autres toxicités reliées aux INTI retiendront plus particulièrement notre attention : l'acidose lactique et l'anémie.

Résultant d'une toxicité de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'acidose lactique est maintenant reconnue comme une complication fréquente de la prise d'INTI. Entre 8 % et 18 % des patients démontrent des lactates supérieurs à 2 mmol/L et cette proportion s'accroît à 35 % dans la population pédiatrique.³ Plus inquiétant, dans une cohorte de 38 nouveau-nés exposés à un INTI *in utero* et à l'AZT durant les 6 premières semaines de vie, 92 % avaient des lactates élevés qui ont, dans certains cas, persisté jusqu'à 6 mois⁴. Trois syndromes ont été décrits : l'hyperlactémie subclinique, l'hyperlactémie symptomatique et le syndrome d'acidose lactique. Regroupant la quasi totalité des patients avec des lactates élevés, l'hyperlactémie subclinique consiste en une augmentation asymptomatique des lactates entre 2,0 et 5,0 mmol/L. Son pronostic est excellent et ne nécessite pas de modification de la thérapie. Pour chaque année d'exposition aux INTI, près de 1 % des patients, en plus de l'augmentation des lactates, développeront des nausées, des douleurs abdominales et une perte de poids. Cette hyperlactémie symptomatique nécessite un arrêt immédiat des INTI. Finalement, phénomène rare, mais associé à une mortalité supérieure à 50 %, le syndrome d'acidose lactique se manifeste par des lactates supérieurs à 5 mmol/L, un pH inférieur à 7,3 et une stéatose hépatique ou stéatohépatite.

Bien que l'infection chronique par le VIH soit elle-même une cause d'anémie, l'administration d'INTI, particulièrement de zidovudine, a été longtemps considérée comme étant fortement associée à

TABLEAU 2 : Listes des antirétroviraux disponibles au Canada

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Inhibiteurs de la protéase (IP)	Inhibiteur de fusion
Abacavir (ABC, Ziagen™)	Delavirdine (Rescriptor™)	Amprénavir (Agenerase™)	Enfuvirtide (Fuzeon™)
Didanosine (DDI, Videx™, Videx EC™)	Éfavirenz (Sustiva™)	Atazanavir (Reyataz™)	
Lamivudine (3TC, Epivir™)	Névirapine (Viramune™)	Indinavir (Crixivan™)	
Stavudine (D4T, Zérit™)		Lopinavir / Ritonavir (Kaletra™)	
Zalcitabine (DDC, Hivid™)		Nelfinavir (Viracept™)	
Zidovudine (AZT, Rétrovir™)		Ritonavir (Norvir™)	
Lamivudine/Zidovudine (Combivir™)		Saquinavir (Fortovase™, Invirase™)	
Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Trizivir™)		Tenofovir (Viread™)	

la baisse de l'hémoglobine. Cependant, de nouvelles études tendent à imputer la majeure partie de la toxicité médullaire à l'infection chronique par le VIH. En effet, alors que près du tiers des patients infectés au VIH, tous stades confondus, sont anémiques (hémoglobine < 100 g/L), cette proportion décroît à près de 4 % chez les patients n'ayant pas développé le SIDA et chez seulement le quart de ces derniers peut-on incriminer la prise d'INTI⁵. De plus, la prise d'antirétroviraux en combinaison, avec ou sans zidovudine, peut mener initialement à une augmentation de l'hémoglobine. Indépendamment du mécanisme, l'administration d'érythropoïétine a été démontrée efficace chez ces patients.

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ne sont disponibles que depuis relativement peu de temps. Bien qu'attaquant eux aussi la synthèse d'ADN viral, ils inhibent de façon hautement spécifique la transcriptase inverse virale. Conséquemment, ils ont peu d'effets secondaires, mais sont aussi très sensibles au développement de résistance, la mutation d'un seul acide aminé étant souvent suffisante. Ils ne devraient donc jamais être utilisés en monothérapie. Parmi les effets secondaires, on note l'apparition transitoire d'un érythème maculo-papulaire, le plus fréquemment associé avec la névirapine. Une augmentation des transaminases est parfois aussi observée et, rarement, certains patients développent une hépatite franche.

Leur effet inducteur du cytochrome p450 sera décrit plus loin.

Inhibiteurs de la Protéase (IP)

Véritable révolution dans le traitement de l'infection au VIH, les IP empêchent la protéolyse des polypeptides nécessaires à la formation de particules virales infectieuses. Tout comme les INNTI, les IP sont particulièrement vulnérables à l'émergence de résistance lorsqu'utilisés en monothérapie. Ils sont moins bien tolérés par le système gastro-intestinal et responsables de plusieurs autres effets secondaires : augmentation des enzymes hépatiques, lipodystrophie, inhibition du cytochrome p450, anomalies métaboliques et morbidité cardiaque. La lipodystrophie et l'inhibition du cytochrome p450 étant traitées plus loin, seules les anomalies métaboliques et l'augmentation de la morbidité cardiaque seront discutées ici.

Perturbant le bilan lipidique des patients, le traitement antirétroviral comportant un ou des IP est associé à une baisse du cholestérol HDL et à une augmentation des triglycérides. Ces anomalies semblent résistantes aux traitements conventionnels et la substitution par d'autres antirétroviraux comme les INNTI est une stratégie employée fréquemment. Aussi associée à la prise d'IP, mais moins bien documentée, la prévalence du diabète serait de trois à quatre fois plus élevée chez les sujets traités avec des antirétroviraux. Incriminant les IP, une étude randomisée à double insu contre placebo a associé la prise de lopinavir et de ritonavir par des volontaires

sains au développement d'une résistance à l'insuline⁶. Les protéasomes hépatiques et adipeux sont inhibés par la prise d'IP, ce qui pourrait expliquer ces différentes anomalies. Appuyant cette hypothèse, un nouvel IP, l'atazanavir, semble plus spécifique pour la protéase virale et n'a pas été associé à des cas de diabète ou à des anomalies du bilan lipidique.

Allant jusqu'à doubler le risque d'infarctus du myocarde, plusieurs études ont démontré un lien entre celui-ci et le traitement antirétroviral⁷. En plus des anomalies métaboliques susmentionnées et du vieillissement de la population infectée, plusieurs auteurs ont attribué aux IP un effet indépendant responsable d'une partie de cette morbidité cardiaque. Alors qu'une étude rétrospective étudiant spécifiquement la morbidité cardiovasculaire n'a pas démontré de lien entre celle-ci et la prise d'IP, trois autres études, dont une prospective, ont démontré une association entre la prise cumulative d'IP et le risque d'infarctus.

CONSIDÉRATIONS ANESTHÉSQUES

Type d'intervention

Près de 20 % des patients séropositifs devront se faire opérer au cours de leur maladie. Si l'on exclut les patients atteints du SIDA, ceux-ci se feront opérer pour sensiblement les mêmes indications que des patients non infectés. Cependant, en plus des indications traditionnelles, les patients traités avec un ou des IP subissent de plus en plus de chirurgie plastique. Dans une étude de 116 patients traités avec un ou des IP pendant 13.6 mois en moyenne, jusqu'à 64 % de ceux-ci ont développé une atrophie des tissus adipeux périphériques, parfois associée avec une obésité abdominale et la formation d'une "bosse de bison"⁸. Cette lipodystrophie est un stigmate très visible du traitement antirétroviral et de plus en plus de patients subissent une chirurgie correctrice telle que liposuction, pose d'implants submalaires, excrèse de la "bosse de bison", etc.

Évaluation préopératoire

Tout patient infecté par le VIH devant subir une chirurgie programmée devrait avoir une mesure récente des CD₄ au dossier. Ceux-ci seront une aide précieuse afin d'aider l'anesthésiologiste dans son évaluation préopératoire. En effet, chez un patient avec des CD₄ supérieurs à 500/mm³ et ne prenant pas d'antirétroviraux, les chances d'avoir tout problème relié au VIH sont très faibles. Par contre, avec des CD₄ inférieurs à 200, la mortalité périopératoire augmente au fur et à mesure que les CD₄ baissent. De nombreux articles de revue^{9,10} ont détaillé les multiples complications reliées au SIDA et le lecteur est invité à s'y référer.

Cependant, le plus souvent, l'anesthésiologiste sera amené à rencontrer des patients avec des CD₄ entre 200 et 500/mm³ sous thérapie antirétrovirale. Chez ceux-ci, le questionnaire doit être orienté de façon à exclure la possibilité d'une diathèse hémorragique, d'une neuropathie périphérique ou d'une pathologie cardiaque ischémique. Dans les cas où une anesthésie régionale est planifiée, un examen neurologique pertinent devrait être consigné au dossier. En plus d'une numération récente des CD₄, une formule sanguine, des électrolytes, une créatinine, des enzymes hépatiques, une glycémie et un électrocardiogramme devraient être présents au dossier. Dans les cas de chirurgie majeure, il faudra envisager obtenir une valeur de référence des lactates. Finalement, bien qu'encore sujet de controverse, le risque de complications infectieuses postopératoires semble aussi être augmenté¹¹ et l'administration systématique d'une antibioprophyxie est probablement indiquée.

Traitement antirétroviral et période périopératoire

L'arrêt, même de courte durée et dans des conditions virologiques optimales, du traitement antirétroviral d'un patient peut mener à une augmentation de sa CV à un niveau 1000 fois plus élevé et à un retour des CD₄ à leur niveau avant traitement¹². Dans la mesure du possible, il est donc important d'adapter la conduite anesthésique de façon à minimiser l'impact sur la prise du traitement antirétroviral. Cependant, contrairement à la majorité des situations cliniques où l'administration même partielle d'un traitement est souvent bénéfique, la prise partielle d'antirétroviraux est associée à l'apparition rapide de résistances¹³. Ceci devient particulièrement important lors de l'arrêt des antirétroviraux dans le cadre d'une chirurgie où le transit intestinal sera interrompu pour une période prolongée. En effet, deux INNTI, la névirapine et l'éfavirenz, possèdent une longue demi-vie plasmatique et, alors que les autres antirétroviraux devraient être arrêtés la veille de la chirurgie, la prise de névirapine et d'éfavirenz doit être interrompue de 2 à 4 jours précédant la chirurgie. En postopératoire, la forme intraveineuse de la zidovudine ne devrait pas être utilisée en attendant la reprise du transit intestinal, au risque de favoriser le développement de résistances. La zidovudine intraveineuse n'est indiquée que dans le contexte obstétrical et son utilisation sera discutée plus loin.

Bref, bien qu'aucune étude ne nous permette de statuer de façon définitive sur la conduite à tenir vis-à-vis le traitement antirétroviral dans la période périopératoire, on recommande d'éviter dans la mesure du possible l'interruption du traitement, et, si

interruption il doit y avoir, d'arrêter et de reprendre en bloc l'administration de celui-ci en essayant de garder la période d'arrêt la plus courte possible. Seule exception, les patients traités avec la névirapine ou l'éfavirenz doivent arrêter la prise de ces antirétroviraux dans les 2 à 4 jours précédant la chirurgie.

Anesthésie générale vs régionale

De multiples anomalies de la fonction immunitaire ont été décrites après l'induction de l'anesthésie générale, débutant aussi tôt que 15 minutes et pouvant persister jusqu'à deux semaines après celle-ci. Ces anomalies sont sans aucune conséquence clinique connue chez des sujets sains. Elles incluent, entre autres, une diminution transitoire des lymphocytes CD₄. L'impact de l'anesthésie générale chez les patients infectés par le VIH a suscité de multiples inquiétudes quant à la possibilité d'accélérer le développement du SIDA. Malgré ces inquiétudes, l'innocuité de l'anesthésie générale a été démontrée dans de multiples études, incluant certaines où des patients ont été exposés à la circulation extracorporelle lors de chirurgie cardiaque¹⁴.

Le VIH étant un virus neurotropique associé à de multiples complications neurologiques, l'infection au VIH a, pendant longtemps, été considérée comme une contre-indication relative aux techniques d'anesthésie régionale, de crainte d'exposer le système nerveux à des particules virales. Hughes et collaborateurs furent les premiers à étudier de façon prospective le devenir neurologique et immunitaire de patientes ayant eu une anesthésie neuraxiale. Suivies pendant une période de 4 à 6 mois, les parturientes ne présentèrent aucune complication neurologique ou détérioration du statut immunitaire pouvant être attribuée à la technique neuraxiale¹⁵. Le bloc nerveux périphérique, la rachianesthésie, l'anesthésie épidurale et le "blood patch" ont tous été étudiés dans cette étude ou dans une des études subséquentes, avec les mêmes résultats. Plusieurs études ont démontré la présence du VIH dans le liquide céphalo-rachidien chez près de 100 % des patients nouvellement diagnostiqués, ce qui pourrait possiblement expliquer ces résultats rassurants.

Bien qu'aucune étude n'ait comparé le devenir à long terme de patients en fonction de la technique anesthésique utilisée, l'anesthésie régionale constitue probablement un meilleur choix lorsque celle-ci est possible. En effet, celle-ci permet de minimiser les interactions médicamenteuses (voir ci-dessous), interfère moins avec la prise d'antirétroviraux et, théoriquement, serait moins immunodépressive.

Interactions médicamenteuses

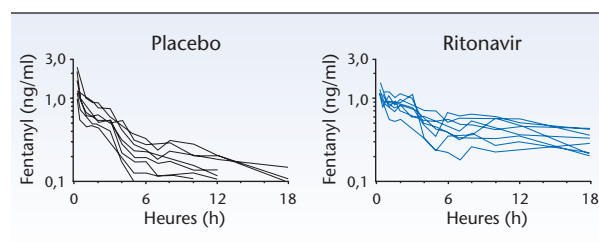
Alors que se sont multipliées les publications étudiant les interactions médicamenteuses entre les

antirétroviraux et une grande variété de médicaments, plus particulièrement les antibiotiques, rares sont les études qui se sont attardées aux interactions potentielles avec les agents anesthésiques. De façon générale, on peut affirmer que les INNTI sont des inducteurs du cytochrome p450 3A4 et que les IP l'inhibent. Enzyme polyvalente, le cytochrome p450 3A4 a été impliqué dans le métabolisme des morphiniques (fentanyl, alfentanil, sufentanil, mépéridine), des benzodiazépines (midazolam, diazépam) et des anesthésiques locaux de la famille des amides (bupivacaine, lidocaine, ropivacaine). Théoriquement, les INNTI devraient causer une augmentation de la clairance plasmatique de ces substances et, conséquemment, rendre nécessaire leur administration plus fréquente. Inversement, la prise d'IP devrait mener à une réduction de la fréquence d'administration pour obtenir un même effet thérapeutique. Lors de la prise d'une de ces substances par voie orale, la possibilité d'une augmentation (ou d'une réduction) du métabolisme de premier passage doit aussi être considérée lors du choix de la dose de charge.

Malgré l'utilisation routinière de ces médicaments par les anesthésiologistes, seulement trois études se sont intéressées aux interactions potentielles avec les antirétroviraux. La première a étudié l'effet de la prise de ritonavir sur les taux plasmatiques résultant de l'administration intraveineuse d'une dose de fentanyl. Chez 12 volontaires sains, cette étude a mis en évidence une diminution de 67 % de la clairance totale¹⁶ (Figure 2). Dans une autre étude, le même groupe a montré que l'administration de saquinavir réduisait de 56 % la clairance totale d'une dose intraveineuse de midazolam alors qu'elle multipliait par 2,3 la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'une dose orale. Finalement, une dernière étude a montré l'augmentation du métabolisme d'une dose orale de mépéridine par la prise de ritonavir. Non seulement la clairance totale se voyait augmenter, mais la C_{max} se voyait diminuer de 60 %. Pour expliquer ces résultats, les auteurs mentionnent que le ritonavir peut aussi, en plus d'être un inhibiteur du cytochrome p450 3A4, être un inducteur.

Alors que l'utilisation en bolus intraveineux unique des agents anesthésiques comporte peu de risque, les perfusions doivent être réévaluées continuellement. Combinant le plus souvent la bupivacaine et le fentanyl en perfusion continue, l'anesthésie épidurale ou plexique devrait faire l'objet d'un suivi étroit. Devant le peu de données disponibles et les limites évidentes des modèles théoriques, l'utilisation, lorsque possible, du rémifentanyl, de l'oxazépam et des anesthésiques locaux de la famille des esters pourrait être préférable. Ceux-ci sont métabolisés par les estérases plasmatiques et les

FIGURE 2 : Pharmacocinétique du fentanyl en présence d'antirétroviraux¹⁶



Reproduit avec l'autorisation de Lippincott Williams & Wilkens.

pseudocholinestérasas plasmatiques et non pas par le cytochrome p450 rendant, en théorie du moins, le risque d'interaction médicamenteuse très faible. Advenant une situation où l'anesthésiologiste veut éviter toute interaction possible, il pourrait utiliser l'étomidate, le desflurane et le cisatracurium, d'autres agents non métabolisés par le cytochrome p450. Le lecteur est invité à se référer au site <http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?page=ar-00-02> (consulté le 23 mars 2005) pour une liste à jour des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

Transfusions

L'anémie est une complication fréquente de l'infection au VIH, plus particulièrement chez les patients ayant développé le SIDA, et la transfusion de produits sanguins n'est pas un événement rare. Des études rétrospectives ont identifié la transfusion comme facteur de risque menant à une augmentation de la CV, à une réactivation d'infections au cytomégalovirus (CMV) et à une augmentation de la mortalité. Conséquemment, certains ont recommandé l'utilisation de culots déleucocytés, irradiés et CMV-négatifs. Cependant, la *Viral Activation Transfusion Study* a démontré l'innocuité de la transfusion sur le devenir immunitaire des patients¹⁷.

Obstétrique

Cause numéro un des infections pédiatriques par le VIH, l'Organisation Mondiale de la Santé a fait de la diminution du taux de transmission périnatale l'une de ses priorités, avec pour objectif de le diminuer de 50 % d'ici 2010. Le taux de transmission périnatale étant estimé à 15 % – 30 % (20 % – 45 % chez les nouveau-nés allaités), celui-ci peut être diminué à moins de 2 % avec une prise en charge adéquate. La transmission périnatale est reliée, entre autres, à la CV et des critères élargis pour débiter la thérapie antirétrovirale ont donc été proposés. À l'exception de l'éfavirenz, tératogène connu, toute femme enceinte infectée par le VIH avec une CV supérieure à 1000 copies/mL devrait recevoir la même thérapie antirétrovirale que si elle n'était pas

enceinte. De plus, même chez les patientes préalablement non traitées, la prise anténatale d'AZT a diminué de 9,8 % à 1,0 % le taux de transmission périnatale lorsque la CV était inférieure à 1000 copies/mL. La prise anténatale d'AZT est donc recommandée chez ces patientes. Finalement, l'administration intraveineuse d'AZT à la mère durant le travail ou avant la césarienne, et la prise d'AZT par le nouveau-né durant les 6 premières semaines de vie diminuent aussi le taux de transmission périnatale et sont recommandées.

La césarienne programmée réduit le taux de transmission périnatale de 50 %, indépendamment de la prise d'antirétroviraux. Cependant, cette diminution du taux de transmission périnatale par la césarienne n'a pas été observée chez les patientes en travail ou ayant rompu leurs membranes. Par ailleurs, le taux de transmission périnatale est déjà très bas chez les patientes traitées avec des CV inférieures à 1000 copies/mL. L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* ne recommande donc pas l'accouchement par césarienne programmée chez ces trois groupes de patientes. Pour de plus amples informations sur la prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH, le lecteur est invité à se familiariser avec les lignes directrices publiées par le *National Institute of Health*¹⁸ et disponibles sur leur site web (<http://aidsinfo.nih.gov/publications/pubresult.asp?Finalpubtype=G>, consulté le 23 mars 2005).

SOMMAIRE ET CONCLUSIONS

À moins de changements majeurs de nos habitudes de vie ou du développement d'un vaccin contre le VIH, l'anesthésiologiste sera vraisemblablement de plus en plus amené à s'occuper de patients séropositifs n'ayant pas développé le SIDA. Orientant l'évaluation préopératoire, une numération récente des lymphocytes CD₄ entre 200 et 500 cellules/mm³ amènera l'anesthésiologiste à rechercher la présence d'une thrombocytopénie, d'une anémie ou d'une neuropathie périphérique, alors que la prise d'antirétroviraux l'amènera à rechercher la présence d'une hyperlactatémie, d'une hyperlipidémie, d'un diabète ou d'une maladie coronarienne. De manière générale, l'arrêt de la thérapie antirétrovirale est à éviter mais, si cet arrêt est incontournable, il doit être complet et le plus court possible, tout en respectant les différentes demi-vies des antirétroviraux. Cette approche minimisera le rebond de la CV et le développement de résistances. Puissants inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes p450, les INNTI ou les IP influencent le métabolisme de plusieurs agents anesthésiques, plus particulièrement les opiacés, les benzodiazépines et les anesthésiques locaux de la famille des amides. S'il ne peut utiliser d'autres

agents métabolisés par d'autres voies, l'anesthésiologiste se doit d'être prudent dans leur administration, particulièrement en perfusion continue. L'anesthésie locorégionale, lorsque possible, constitue la technique de choix minimisant les interactions médicamenteuses et interférant le moins avec la prise d'antirétroviraux. Malgré les craintes initiales, la transfusion sanguine ne semble pas délétère. Finalement, l'utilisation plus libérale des antirétroviraux chez la femme enceinte permet de diminuer drastiquement le taux de transmission périnatale surtout lorsque jumelée avec un accouchement par césarienne programmée sauf si la patiente est déjà en travail, si ses membranes sont rompues ou si sa charge virale est inférieure à 1000 copies/mL.

Références

- Fauci AS, Lane HC. HIV disease: AIDS and related disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds. *Principles of Internal Medicine*. 14th Ed. New York: McGraw-Hill;1998:1820.
- Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6(1):8-13.
- Ogedegbe AE, Thomas DL, Diehl AM. Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. *Lancet Infect Dis* 2003;3(6):329-37.
- Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, et al. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9):782-8.
- Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91(1):301-8.
- Currier JS, Havlir DV. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2004;12(1):31-45.
- Sklar P, Masur H. HIV infection and cardiovascular disease – Is there really a link? *N Engl J Med* 2003;349(21):2065-7.
- Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000;30(S2):S135-42.
- Kuczkowski KM. Human immunodeficiency virus in the parturient. *J Clin Anesth* 2003;15(3):224-33.
- Hughes SC. HIV and anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2004;22(3):379-404.
- Urbani G, de Vries MMJ, Cronjé HS, et al. Complications associated with cesarean section in HIV-infected patients. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74(1):9-15.
- de Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment. *AIDS* 1997;11(11):F79-84.
- Sewell WA, Mazhude C, Murdin-Geretti A, Jones S, Easterbrook PJ. Interrupting antiretroviral treatment needs particular care. *BMJ* 2001;322(7286):616.
- Trachiotis GD, Alexander EP, Benator D, Gharagozloo F. Cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ann Thorac Surg* 2003;76(4):1114-8.
- Hughes SC, Dailey PA, Landers D, et al. Parturients infected with human immunodeficiency virus and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82(1):32-7.
- Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999;91(3):681-5.
- Collier AC, Kalish KA, Busch MP, et al. Leukocyte-reduced red blood cell transfusions in patients with anemia and human immunodeficiency virus Infection. *JAMA* 2001;285(12):1592-601.
- Perinatal HIV Guidelines Working Group. *Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2004.

Réunions scientifiques

12 au 15 mai 2005

**20^e réunion annuelle de la
Society for Ambulatory Anesthesia**
Scottsdale, AZ

Renseignements : Tél. : 847-825-5586
Fax : 847-825-5658
Courriel : sasmba@asahq.org
Site web : www.sambahq.org

28 au 31 mai 2005

Euroanaesthesia 2005

Vienne, Autriche

Renseignements : Tél. : 320-0-27-433-290
Fax : 32-0-27-433-298
Courriel : secretariat.esa@euronet.be

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Organon Canada Limitée

©2005 Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal seul responsable de cette publication. Édition SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Anesthésiologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.