PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH
Expérience du CHU de Liège

D. NKOGHE (1), P. LÉONARD (2), S. NNEGUE (3), M. MOUTSCHEN (4), J. DEMONTY (5)

RÉSUMÉ : Nous présentons les données de 112 patients suivis au Service des Maladies infectieuses du CHU de Liège. Le but est de juger de l'efficacité des antirétroviraux sur les paramètres immunologiques et virologiques, et de déterminer l'importance des infections opportunistes et des anomalies métaboliques et morphologiques liées aux antirétroviraux à l'ère de la *HAART*. Des données de patients infectés par le VIH et sous traitement combiné ont été collectées de mars 1996 à juillet 1999. Le suivi concernait l'évolution des lymphocytes CD4 et de la charge virale, et l'apparition d'une éventuelle infection opportuniste. L'âge moyen était 39 ± 10 ans et le sex ratio (H/F) de 2,3. La valeur initiale des CD4 était de 352 ± 244/mm³ et celle de la charge virale de 4,1 ± 1,2 log. Après un suivi de 12 mois, les CD4 étaient à 540 ± 374/mm³ et la charge virale à 2,5 ± 1,5 log. Cette évolution concernait 70 % des patients (naïfs et expérimentés). Au plan clinique, les patients en succès thérapeutique ont présenté peu d'infections opportunistes, mais de nombreuses atteintes toxiques liées à l'utilisation des antirétroviraux. Notre série confirme l'efficacité des traitements combinés dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Cependant, l'apparition des problèmes de toxicité pourrait limiter le bénéfice apporté par ces drogues.

MANAGEMENT OF HIV INFECTED PATIENTS. CHU DE LIEGE'S EXPERIENCE

SUMMARY : We present data from 112 patients followed in the Infectious Diseases Unit of the Liege University Hospital (CHU Sart-Tilman). The primary goal of this study was to evaluate the efficiency of highly active antiretroviral therapy (HAART) on surrogate immunological and virological parameters. The study also aimed at determining the prevalence of opportunistic infections and iatrogenic metabolical abnormalities in the era of *HAART*. Data from HIV infected patients under combined treatment were collected from March 1996 till July 1999. The follow-up focused on the variation of the CD4 cell counts and viral load, and the occurrence of opportunistic infections. The average age was 39 ± 10 years and the sex ratio (M/F) was 2.3. At baseline, the CD4 count was 352 ± 244/mm³ and the viral load was 4.1 ± 1.2 log. After 12 months, the CD4 cells were at 540 ± 374 and the viral load at 2.5 ± 1.5 log. This favourable outcome was observed in 70 % of patients (naive and experienced). Clinically, patients in therapeutic success presented few opportunistic infections, but many drugs related toxicity. Our data demonstrate the efficiency of combined treatment in the management of HIV infected patients. However, the apparition of toxicity problems could limit the benefit brought by these drugs.

KEYWORDS : *HIV infection - Management*

INTRODUCTION

La découverte de nouvelles classes médicamenteuses et le concept de traitement combiné ont permis une inhibition de la réplication virale et une amélioration du statut immunologique des patients, avec pour conséquence, une réduction de la morbidité, de la mortalité et du nombre de cas de SIDA.

Les données relatives à l'efficacité des antirétroviraux dont nous disposons proviennent pour la plupart d'essais cliniques ou d'études prospectives bien structurées. En pratique clinique, de nombreux facteurs (adhésion au traitement, effets secondaires) concourent à l'altération de la réponse thérapeutique. De plus, des échecs surviennent chez une proportion significative de patients, témoignant de l'acquisition de mutations conférant une résistance aux antirétroviraux.

Nous présentons les données d'une centaine de patients suivis dans l'Unité des Maladies Infectieuses du CHU de Liège.

L'objectif principal est de juger de l'efficacité des traitements antirétroviraux sur les paramètres biologiques (indépendamment du schéma thérapeutique initial ou de toute modification secondaire), notamment la baisse précoce de la charge virale (CV) en dessous des limites de détection (3ème et/ou 6ème mois) et une remontée significative du taux des lymphocytes CD4 (> 50 %) avec un maintien dans le temps.

L'objectif secondaire est de déterminer l'importance des infections opportunistes et des problèmes de toxicité liés à l'utilisation des antirétroviraux (ARV) à l'ère de la *HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy)*, (en l'occurrence la lipodystrophie) afin de procéder à des allégements précoces de traitement.

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Population étudiée

Des données concernant des patients infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral combiné et suivis par l'Unité des Maladies Infectieuses du CHU de Liège ont été collectées de mars 1996 à juillet 1999. Elles reprenaient les éléments suivants :

- les caractéristiques démographiques des patients : âge, sexe, ethnie;
- le mode de contamination;
- le stade clinique initial (selon la classification du CDC de 1993) et le statut thérapeutique (naïf ou expérimenté);

(1) Chef de Service, CH Libreville, Gabon
(2) Résident spécialiste, (3) Assistant (4) Chargé de cours ULg, (5) Professeur Adjoint, Chef de Clinique associé, Département de Médecine Interne, CHU de Liège.

- l'évolution des paramètres cliniques : poids, infections opportunistes mineures ou majeures et autres complications (notamment la lipodystrophie);
- l'évolution des paramètres biologiques : lymphocytose CD4 (en valeur absolue) et charge virale.

2. Description des tests biologiques

Sérologie VIH et Western Blot.— Le diagnostic sérologique de l'infection a été posé grâce à la méthode ELISA qui utilise des tests de 4ème génération. La confirmation est apportée par le Western Blot selon les critères d'interprétation de l'OMS.

Typage lymphocytaire des CD4.— Il est obtenu par cytométrie en flux (programme LYSYS II). Les lymphocytes CD4 sont détectés après adjonction des anticorps anti-CD4FITC (IMMUNOTECH). Les taux de lymphocytes sont estimés en pourcentage et les numérations (nombre de cellules par mm^3) sont calculées à partir du nombre de lymphocytes totaux. La norme varie entre 33 et 57 % (700-1.100/mm^3).

Charge virale (CV).— La mesure de la CV a été effectuée par une méthode de quantification par PCR du RNA viral plasmatique utilisant le test Amplicor Monitor™ de la firme Roche. Le test standard a une limite inférieure de détection de 400 copies de RNA/ml (2,6 log); pour le test ultrasensible, la limite inférieure de détection est de 50 copies RNA/ml (1,7 log).

3. Traitements antirétroviraux

Tous les antirétroviraux prescrits appartiennent aux trois classes thérapeutiques actuellement disponibles. Certains d'entre eux, non encore commercialisés, sont fournis à titre compassionnel. L'instauration des traitements tient compte des recommandations actuelles en cours pendant cette période (1, 2).

4. Suivi des patients

Il a consisté, dès l'instauration d'un traitement, en une évaluation de l'observance thérapeutique et des paramètres cliniques et biologiques approximativement après 1 mois, puis tous les 3 mois. La visite 1 est la visite initiale. Une réponse thérapeutique satisfaisante est déterminée par une CV inférieure à la valeur seuil et/ou une augmentation de la lymphocytose CD4 de 50 % ou plus par rapport à la valeur de départ, et ce, à partir de la visite 3 ou 4, quelles que soient les valeurs initiales.

L'évaluation clinique se fait par la recherche d'une infection opportuniste et d'autres types d'affections pouvant avoir une incidence ultérieure sur l'évolution.

5. Méthode d'analyse statistique

Dans cette étude rétrospective, les conditions nécessaires à l'analyse statistique étaient les suivantes :
- patients sous traitement combiné;
- données suffisantes pour permettre une analyse;
- suivi minimum de 9 mois.

Les données récoltées ont été enregistrées sur support informatique grâce au logiciel ACCESS. L'analyse des données a été réalisée, après un contrôle de qualité, à l'aide des logiciels SAS et S-Plus.

L'évolution des lymphocytes CD4 et de la CV s'est faite par la méthode des courbes-réponses. Pour notre étude, et dans un but d'homogénéité, les analyses s'étendent de la visite 1 à la visite 6. La diminution ultérieure du nombre de patients, risquait de générer des biais.

Tous les résultats statistiques ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 % ($p < 0.05$).

RÉSULTATS

1. Caractéristiques générales

Cent douze dossiers répondant aux critères ont été exploités. Le suivi a été de 28,8 mois ± 10,5 (extrêmes : 18,3-49,3). Les caractéristiques de ces 112 patients sont résumées dans le tableau I.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE (N = 112).

Variables		Moyenne ± déviation standard (fréquence)
Age (années)		39 ± 10 (extrêmes 17-72)
Sexe	Hommes	78 (69,6 %)
	Femmes	34 (30,4 %)
Ethnie	Caucasien	72 (64,3 %)
	Noir	35 (31,2 %)
	Maghrébin	3 (2,7 %)
	Asiatique	1 (0,9 %)
	Autres	1 (0,9 %)
Mode de contamination	Hétérosexuel	72 (64,3 %)
	Homosexuel	34 (30,3 %)
	Bisexuel	3 (2,7 %)
	Drogues IV	2 (1,8 %)
	Inconnu	1 (0,9 %)
Stade CDC initial	A	65 (58,5 %)
	B	24 (21 %)
	C	23 (20,5 %)
Statut thérapeutique initial	Naïfs	37 (33 %)
	Expérimentés	75 (67 %)
Trithérapie initiale	Avec antiprotéase	88 (78,6 %)
	Sans antiprotéase	24 (21,4 %)

L'âge moyen des patients est de 39 ans ± 10 et le sex ratio de 2,3. La population africaine subsaharienne est importante (31,2 %). Le mode de transmission de type homo et bisexuel représente 33 %. Peu de patients ont été mis sous traitement au stade SIDA = stade C (23/112 = 20,5 %). La majorité (patients dits expérimentés) avaient reçu préalablement des analogues nucléosidiques (67 %).

2. Analyse des paramètres immunologiques et virologiques

Evolution des CD4 et de la charge virale dans l'ensemble de la population.— A l'inclusion, la valeur moyenne de la lymphocytose CD4 est de 352 ± 244/mm^3 et celle de la CV de 4,1 log de copies de RNA/ml ± 1,2 (tableau II).

Durant notre observation, l'augmentation des CD4 et la diminution de la CV se déroulent en 2 phases et de manière non linéaire. Par exemple pour les CD4, la première phase est rapide et un gain de plus de 50 % est obtenu dès les visites 3 ou 4 (correspondant aux 3ème et 6ème mois). A la deuxième phase, on observe un bénéfice supplémentaire mais modéré jusqu'aux visites 6-7, qui se maintient très bien dans le temps (tableau II et fig. 1). L'évolution de la CV est inversement proportionnelle à celle des CD4 (tableau II et fig. 2).

L'analyse statistique confirme une évolution significative entre les visites 1 et 6, avec $p < 0.0001$ pour les CD4 et la CV.

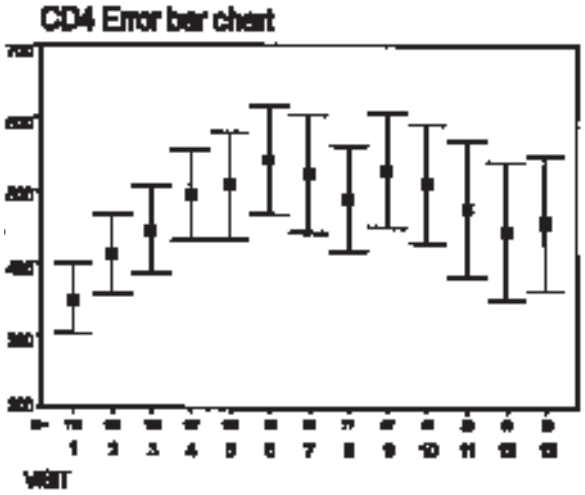

Fig. 1. Evolution des lymphocytes CD4 (moyenne ± 2 sec) dans l'ensemble de notre population.

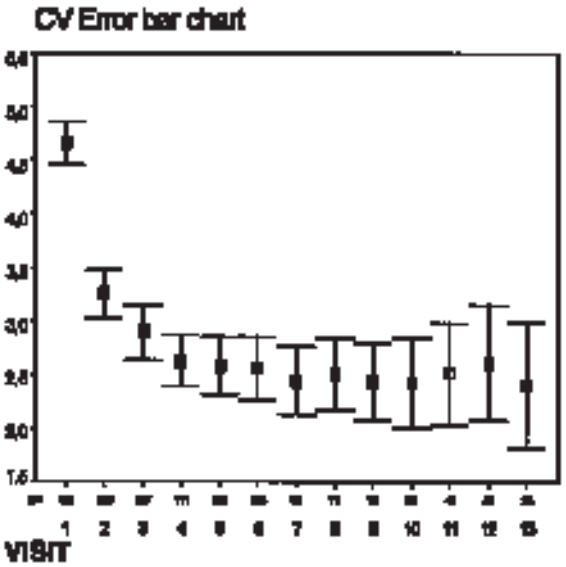

Fig. 2. Evolution de la charge virale (moyenne ± 2 sec) dans l'ensemble de notre population

Les critères de succès appliqués à l'ensemble de la population (à savoir une CV < 2,3 log de copies RNA/ml à la visite 3 ou 4) sont retrouvés chez 66,1 % des patients (74/112); ils sont la traduction d'une réponse virologique précoce. Cette réponse précoce est constatée chez 31 des 37 patients naïfs (89 %).

Dans l'ensemble, ces résultats sont maintenus dans le temps. En effet, à la visite 7 ou 8, 78 patients sur 112 (70 %) présentent un succès thérapeutique.

3. Caractéristiques cliniques

Le poids moyen de départ est de 69 ± 12 kg et demeure stable durant la période d'observation.

Au cours du suivi, des infections opportunistes mineures ont été diagnostiquées dans 26 cas dont 9 candidoses buccales ou pharyngées, 8 herpès, 8 zonas et 1 cas de leucoplasie chevelue de langue.

De même, il a été mis en évidence 19 affections opportunistes majeures : 4 candidoses œsophagiennes, 3 infections digestives à cryptosporidie ou microsporidie, 1 cryptococcose méningée, 1 cryptococcose cutanée, 1 toxoplasmose cérébrale, 3 rétinites à CMV, 3 cas d'infections par mycobactéries atypiques, 1 lymphome,

TABLEAU II. EVOLUTION DES CD4 ET DE LA CV. LES VALEURS MOYENNES DES CD4 SONT EXPRIMÉES EN VALEUR ABSOLUE (NOMBRE/MM^3) ± ÉCART-TYPE, ET CELLES DES CV EN LOGARITHME.

Visites	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Délai (jours)	0	80 ± 35	162 ± 45	256 ± 56	348 ± 65	440 ± 69	525 ± 63	621 ± 71	712 ± 76	805 ± 84
CD4 num	352 ± 244	412 ± 285	448 ± 308	491 ± 325	508 ± 375	540 ± 374	522 ± 387	488 ± 319	520 ± 325	516 ± 315
CV log	4,1 ± 1,2	3,3 ± 1,2	2,9 ± 1,3	2,6 ± 1,3	2,6 ± 1,4	2,5 ± 1,5	2,5 ± 1,5	2,5 ± 1,5	2,4 ± 1,5	2,4 ± 1,6

1 myélopathie vacuolaire et 1 leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Nous avons enregistré quatre décès (dont 3 directement liés à l'infection par le VIH), et un patient en soins palliatifs. Ceci correspond à un taux de mortalité de 4 %, pour l'ensemble de la période d'observation.

D'autres types d'affections ont été relevées et sont réparties comme suit :

- *Les infections* : 11 cas de bronchite ou bronchopneumonie; 6 infections génito-urinaires dont 3 cas de condylomes acuminés avec, chez un patient, une complication à type de carcinome épidermoïde du gland et de la marge anale; 2 cas d'hépatite et 1 cas de colite infectieuse; 1 cas de botryomycome

- *Les complications psychiatriques* : 3 dépressions et 3 problèmes d'éthylisme.

- *Les affections tumorales* : 1 cas de lymphome cérébral primaire et le cas de carcinome épidermoïde précité.

- *Les pathologies cardio-vasculaires* : une hypertension artérielle, une hypertension artérielle pulmonaire et, chez un même patient, une artérite oblitérante sévère des membres inférieurs et un infarctus du myocarde dans un contexte de tabagisme important.

- *Les atteintes liées à la toxicité des antirétroviraux* : 9 cas de colique néphrétique ou lithiase urinaire, 6 cas de polynévrite et de nombreux cas de lipodystrophie. Concernant la lipodystrophie, on a relevé :

- 15 cas d'anomalies morphologiques dont 5 précédés d'anomalies métaboliques (13 cas de lipoatrophie et 2 cas de lipoaccumulation).

- 23 cas d'anomalies métaboliques dont 20 dyslipidémies, 2 états prédiabétiques et 1 diabète avéré de type 2.

Trois grossesses dont le déroulement et l'accouchement ont été normaux sont survenues chez des patientes dont une avait une CV très élevée et 2 une CV indétectable. Le dépistage sérologique réalisé chez les enfants s'est révélé négatif.

L'analyse des données cliniques chez les patients en succès thérapeutique (CV inférieure à la valeur seuil et se maintenant durant notre observation) atteste :

- l'importance relative des infections opportunistes mineures : zona (n=4), herpès (n=2) et candidose buccale (n=1);

- la quasi-absence d'infections opportunistes majeure : candidose oesophagienne (n =1) chez un patient en échec transitoire, en raison d'un défaut d'observance thérapeutique;

- la fréquence élevée des atteintes d'origine toxique : 8/9 cas de colique néphrétique ou lithiase urinaire, 4/6 cas de polynévrite, 9/13 cas de lipoatrophie, 1 lipoaccumulation, et 14/23 cas d'anomalies métaboliques (dont 12 dyslipémies, 1 état prédiabétique et 1 diabète).

Discussion

Notre étude a été réalisée de mars 96 à juillet 99 sur 112 patients infectés par le VIH et suivis en ambulatoire dans l'Unité des Maladies Infectieuses du CHU de Liège. Elle concerne uniquement les patients sous traitement antirétroviral combiné.

L'objectif était de juger de l'efficacité des traitements antirétroviraux et de déterminer l'importance des infections opportunistes et des problèmes de toxicité liés à l'utilisation des ARV à l'ère de la HAART.

L'âge moyen de nos patients est de 39 ans ±10 et le sex ratio de 2,3. On note deux fois plus de caucasiens que d'africains, et le mode de contamination prédominant est de type hétérosexuel.

Le suivi était de 28,8 mois ± 10,5 et concernait l'évolution des paramètres biologiques (CD4 et CV) et cliniques.

Evolution globale des paramètres immunologiques et virologiques

Dans l'ensemble de la population étudiée et durant la période d'observation, d'excellentes réponses immunologique et virologique ont été obtenues. L'augmentation de la valeur des CD4 est significative ($p < 0.0001$), de même que la baisse de la CV ($p < 0.0001$).

Ceci démontre l'efficacité nette des traitements préconisés, sans distinction du type d'association.

Nous constatons ainsi que 66 % de nos patients présentent une réponse virologique précoce se traduisant par une CV inférieure à la valeur seuil au 3ème ou 6ème mois. Ces résultats se maintiennent jusqu'au 12ème mois. Les figures 1 et 2 confirment d'ailleurs le maintien de ce bénéfice dans le temps. Chez les naïfs, le taux de succès virologique précoce est plus élevé, soit 89 %.

Dans plusieurs essais cliniques, il ressort que les traitements combinés induisent des réponses virologiques chez 60 à 90 % des patients. Il s'agit d'essais prospectifs incluant des patients naïfs et/ou expérimentés à divers stades (3-7). De tels résultats peuvent être retrouvés dans une étude rétrospective comme la nôtre. Ainsi, une étude rétrospective française concernant des patients naïfs et expérimentés, à divers stades de

l'infection, indique un succès virologique précoce chez 60 % des patients (8). Ceci s'explique par une meilleure adaptation des schémas thérapeutiques par les praticiens. En outre, l'encadrement psychosocial des patients permet d'améliorer l'observance thérapeutique et de garantir ainsi le bénéfice à long terme. L'objectif est d'accroître les performances des équipes médicales, compte tenu des résultats satisfaisants enregistrés chez les naïfs.

Cependant, une étude rétrospective américaine menée dans une clinique urbaine retrouvait un taux d'échec virologique croissant et considérable, supérieur à 50 % (9). Cet échec peut s'expliquer par plusieurs éléments notamment, l'importance du taux d'absence aux consultations programmées, la non-appartenance à la race caucasienne, l'âge inférieur ou égal à 40 ans, l'administration intraveineuse des drogues chez les toxicomanes, le faible taux des CD4 et la valeur élevée de la CV initiale.

Particularités cliniques

Bien qu'une analyse statistique n'ait pas été faite pour nos paramètres cliniques, le relevé des infections opportunistes et des atteintes toxiques liées aux antirétroviraux suggère deux types d'observation : la rareté des infections opportunistes chez les patients en succès virologique soutenu, et la confirmation de l'importance des problèmes de lipodystrophie chez un grand nombre de sujets.

Ainsi, en pratique quotidienne, nous confirmons que le bénéfice des traitements combinés se manifeste par une réduction de l'incidence des infections opportunistes, de leurs morbidité et mortalité (10- 12). Seuls 4 décès ont été enregistrés durant la période d'observation. Le bénéfice supplémentaire de l'efficacité de la HAART a permis, chez la plupart des patients en succès thérapeutique, l'arrêt de certaines prophylaxies primaires et secondaires.

Cependant, cet effet tend à se perdre en raison de la survenue des atteintes toxiques. La majorité de ces atteintes se manifeste surtout sous la forme d'une polynévrite et/ou d'une lipodystrophie dans notre série. Les NRTI sont impliqués dans la genèse de la polynévrite (1, 13). Quant à la lipodystrophie, l'effet des NRTI et/ou des PI est clairement établi (14, 15). Les problèmes de calculs rénaux sont un effet secondaire connu d'une PI (indinavir) (1, 16). La prise en charge de ces manifestations pathologiques consiste dans le remplacement du médicament incriminé.

CONCLUSION

La prise en charge de nos patients infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral combiné montre une évolution globalement satisfaisante des paramètres biologiques. Le bénéfice se traduit par une remontée des lymphocytes CD4 et une chute rapide et soutenue de la charge virale en dessous des limites de détection. Les résultats précoces chez nos 112 patients sont satisfaisants et concernent 66 % d'entre eux. Le taux de succès précoce est plus élevé (89 %) chez les sujets naïfs. Au niveau clinique, la réduction de l'incidence des infections opportunistes est confirmée chez les patients en succès soutenu, avec une mortalité faible.

Cependant, des atteintes toxiques liées aux antirétroviraux (tels que lipodystrophie, polynévrite et calculs rénaux) limitent ce bénéfice apporté par les traitements combinés. Ainsi, leur diagnostic précoce est souhaitable. Le cas échéant, on procédera à la substitution du médicament incriminé. L'apport de nouvelles classes thérapeutiques améliorerait la prise en charge de ce type d'atteinte, surtout chez les patients naïfs et préalablement asymptomatiques.

RÉFÉRENCES

1. Nkoghe D, Moutschen M, Demonty J, et al.— Recommandations pour la prise en charge du patient infecté par le VIH. L'adulte et l'adolescent. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 417-423.

2. Schmitz V, Nkoghe D, Hoyoux C, et al.— Recommandations pour la prise en charge du patient infecté par le VIH. La femme enceinte et l'enfant. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 424-429.

3. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al.— A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *NEJM*, 1997, **337**, 725-733.

4. Saag M, Gersten M, Chang Y.— *Long term virological and immunological effect of the HIV protease inhibitor Viracept (nelfinavir mesylate) in combination with zidovudine (AZT) and lamivudine (3TC)*. Program and abstracts of the Infectious Disease Society of America, 35th Annual Meeting, San Francisco, 13-16 September 1997. Abstract 112.

5. Kahn J, Mayers D, Riddler S, et al.— *Durable clinical antiHIV-1 activity (60 weeks) and tolerability for efavirenz (DMP 266) in combination with indinavir (IDV) suppression to less than 1 copy/ml (OD = background) by Amplicor as a predictor of virologic treatment response (DMP 266- 003, cohort IV)*. Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1998, Feb 1-5. Abstract 208.

6. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al.— Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly antiretroviral therapy in Europe. Results from the EuroSIDA Study. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 1123-1132.

7. Erb P, Battegay M, Zimmerli W, et al.— Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count, and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus- infected cohort. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 1134-1140.

8. Frottier J, Meynard J-L, Morand- Joubert L, Guiguet M.— Facteurs prédictifs de la réponse virologique précoce après un premier traitement par une antiprotéase, au cours de l'infection à VIH. *Bull Acad Natle Med*, 1998, **182**, 981-995.

9. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD.— Highly active antiretroviral therapy in a large clinic : risk factors for virological failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med*, 1999, **131**, 81-87.

10. Mocroft A, Vella S, et al.— Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*, 1998, **352**, 1725-1730.

11. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al.— Declining morbidity and mortality among patients with human immunodefiency virus infection. *NEJM*, 1998, **338**, 853-860.

12. Hogg RS, O'Shanghness MV, Gatanic N, et al.— Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet*, 1997, **349**, 1294.

13. Moutschen M, Nkoghe D, Léonard P, Demonty J.— Comment je traite…une infection par le VIH. Les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 750-752.

14. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al.— A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*, 1999, **13**, 1659-1667.

15. Carr A, Samaras K, Burton S, et al.— A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998, **12**, F51-F58.

16. Léonard P, Nkoghe D, Moutschen M, Demonty J. Comment je traite…une infection par le VIH. Les inhibiteurs de protéases. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 739-744.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Moutschen, Service de Médecine Interne + 5B, CHU Sart Tilman, 4000 Liège