

INFECTION À VIH ET FONCTION CORTICOSURRÉNALIENNE

par **Justine BONS** ^{a,b}, **Lucile MOREAU-GRANGÉ** ^{a,c} et **Hervé LEFEBVRE** ^{a,b,c}

■ L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) retentit fortement sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, en particulier corticotrope, de façon directe ou via les pathologies infiltratives, tumorales ou infectieuses associées. En raison de leurs retentissements cliniques et pronostiques majeurs, ces atteintes surrénaliennes doivent être facilement évoquées chez les patients séropositifs en cas de signes clinico-biologiques évocateurs et/ou de circonstances favorisant (infections à Cytomégalovirus [CMV] ou à mycobactéries, tumeurs ou hémorragies surrénaliennes bilatérales, traitements par rifampicine kétoconazole ou itraconazole). Dans ces conditions, la fonction corticosurrénalienne doit être explorée voire substituée rapidement. Les traitements antirétroviraux, ou d'autres molécules utilisées chez ces patients, induisent principalement un hypercortisolisme, mais aussi parfois une insuffisance surrénalienne primaire, qui peuvent être réversibles à l'arrêt des médicaments. Enfin, les taux d'androgènes surrénaliens sont abaissés chez les patients VIH avec lipodystrophies ou malnutrition. Le traitement par déhydroépiandrostènedione n'est toutefois pas encore recommandé.

Mots-clé : VIH, SIDA, surrénale, cortisol, androgènes surrénaliens.

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), lié à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), peut affecter de nombreux organes et être associé à de multiples endocrinopathies, en particulier surrénaliennes. Au début de l'épidémie du SIDA, les manifestations surrénaliennes étaient majoritairement une conséquence des infections opportunistes ou des tumeurs malignes associées au VIH. Actuellement, l'utilisation des traitements antirétroviraux a fortement diminué l'incidence de l'infiltration des glandes surrénaliennes d'origine tumorale ou infectieuse, mais au prix parfois d'une iatrogénie non négligeable. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien peut également être affecté directement par le VIH, et pourrait jouer un rôle central dans la progression de l'infection virale en fonction de son niveau d'activation.

I. - INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

1. Généralités

Le VIH peut induire un déficit de l'axe corticotrope à différents niveaux. Cet effet peut être propre au virus, lié aux infections opportunistes, et/ou aux traitements anti-rétroviraux (**Tableau 1**). La prévalence de l'insuffisance surrénalienne apparaît plus élevée chez les patients atteints du VIH que dans la population générale. Il a en effet été observé une réponse inadaptée au test au Synacthène chez 17% des patients hospitalisés pour SIDA. Néanmoins, l'insuffisance surrénalienne ne se manifeste cliniquement que chez 5 % des

patients, principalement lorsqu'elle est d'origine basse et à des stades avancés de l'infection par le VIH. Il n'est donc actuellement pas recommandé de la rechercher chez des patients asymptomatiques.

Tableau 1. - **Étiologies des insuffisances surrénaliennes chez les patients atteints du VIH.**

INSUFFISANCE SURRENALIENNE BASSE	INSUFFISANCE CORTICOTROPE
Infections opportunistes (CMV, mycobactéries surtout mais aussi <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> et <i>posadasii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> et <i>Pneumocystis carinii</i>)	Infections opportunistes (CMV, mycobactéries, <i>Toxoplasmosa gondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> et <i>Pneumocystis carinii</i>)
Tumeurs malignes bilatérales (sarcome de Kaposi, lymphome non-Hodgkinien de phénotype B)	Tumeurs bénignes ou malignes
Hémorragies bilatérales	Nécrose anté-hypophysaire par effet direct du virus
Molécules : rifampicine, antifongiques	Molécules : corticoïdes, acétate de megestrol

2. Insuffisance surrénalienne d'origine haute

L'insuffisance corticotrope est liée à une atteinte hypothalamique et/ou hypophysaire, d'origine organique ou fonctionnelle. De rares cas de nécrose ou de destruction hypothalamo-hypophysaire provoquée par les pathologies tumorales ou les agents infectieux opportunistes (*Cytomegalovirus* [CMV], *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasmosa gondii*, *Cryptococcus neoformans* et *Pneumocystis carinii*) ont été décrits [1] (**Figure 1**). Dans une série autopsique, il a également été rapporté, chez 10% des patients infectés par le VIH, des nécroses anté-hypophysaires probablement liées à un effet direct du virus [2]. L'hypocortisolémie basale, même asymptomatique, doit alors être complétée au long cours par hydrocortisone. Les inhibiteurs de protéase, comme le ritonavir, peuvent aussi freiner l'axe corticotrope indirectement. En bloquant l'activité des cytochromes hépatiques P450-CYP2A4, ils diminuent le catabolisme des corticoïdes exogènes, induisant l'accumulation de ces derniers et majorant donc le risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt de la corticothérapie, y compris lorsque celle-ci a été administrée de manière non systémique sous la forme de sprays par exemple [3]. Enfin, la réponse hypophysaire et surrénalienne au CRH (*corticotropin releasing hormone*) peut être diminuée aux stades avancés du VIH, induisant une insuffisance corticotrope le plus souvent partielle [4]. La réponse au test au Synacthène est ainsi subnormale et les signes clinico-biologiques n'apparaissent qu'en cas de stress (traumatisme, infection, chirurgie, grossesse...): asthénie, hypotension artérielle, hyperthermie, anomalies hydroélectrolytiques. Dans ce cadre, le traitement substitutif par hydrocortisone ne peut être pris que lors des périodes de stress important.

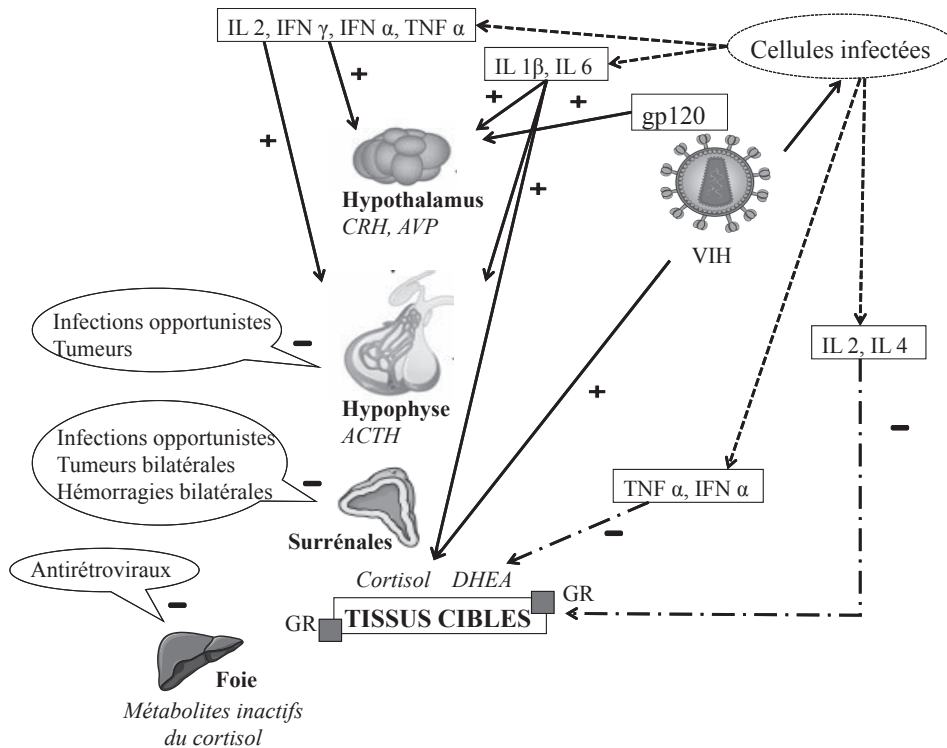


Figure 1. - **Retentissement de l'infection à VIH sur l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien** (d'après Chrousos GP and Zapanti ED [25]). L'axe corticotrope peut être stimulé à différents niveaux via les cytokines libérées par les cellules infectées par le VIH ou par le virus lui-même. A l'inverse, les pathologies infiltratives associées (infections, tumeurs) peuvent être responsables d'insuffisance surrénalienne d'origine haute ou basse. Certaines cytokines inflammatoires (IL 2 et IL 4) diminuent l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes (GR) pour son ligand au niveau des tissus cibles, conduisant à un syndrome de résistance périphérique aux glucocorticoïdes. D'autres cytokines freinent la synthèse surrénalienne de la DHEA (TNF α, IFN α) au profit de la production de glucocorticoïdes.

3. Insuffisance surrénalienne d'origine basse

A l'inverse de l'insuffisance corticotrope, elle associe un déficit en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes, la rendant plus souvent symptomatique et plus grave. Elle est toutefois rarement diagnostiquée car les signes cliniques n'apparaissent que lorsque plus de 80 % des deux glandes surrénaliennes ont été nécrosés. Les symptômes sont par ailleurs peu spécifiques et communs à d'autres pathologies retrouvées chez les patients séropositifs: amaigrissement, anorexie, asthénie, fièvre, diarrhée, nausées et/ou vomissements, hypotension artérielle.

A. - L'atteinte de la zone fasciculée

La corticosurréale, en particulier la zone fasciculée, est la principale cible endocrinienne de l'infection par le VIH. L'insuffisance surrénalienne survient toutefois à des

stades avancés de la maladie et est le plus souvent liée à l'infiltration destructrice du parenchyme glandulaire surrénalien par les infections opportunistes (**Figure 1**). Certaines études ont ainsi retrouvé une corrélation significative entre la cortisolémie et le taux de lymphocytes CD4 [5]. L'infection par le Cytomégalovirus (CMV) en est la principale cause, survenant quand le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $50/\text{mm}^3$. Dans les séries autopsiques, 40 à 88% des patients présentent des inclusions nucléaires et cytoplasmiques dues au CMV dans les tissus surrénaliens. L'aspect histologique des surrénales est très varié dans ce contexte : de l'inflammation focale à des plages hémorragiques étendues qui concernent parfois plus la médullaire que le cortex. Néanmoins, l'étendue de la nécrose surrénalienne induite par le CMV ne dépasse habituellement pas 60 à 70% du parenchyme total. Elle n'est de ce fait responsable d'une insuffisance surrénalienne basse que chez 3% des patients atteints de SIDA [6-8]. Les autres causes de destruction des glandes surrénaliennes sont les infections bactériennes à *Mycobacterium tuberculosis* [9], *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), *Mycobacterium kansasii* [10] et *Nocardia*, et les infections fongiques à *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* et *Coccidioides immitis et posadasii*. Des localisations parasitaires intra-surrénaliennes, pouvant être responsables de déficit surrénalien, ont également été mises en évidence. Il s'agit des infections à *Toxoplasma gondii* et à *Pneumocystis carinii* [8].

Les pathologies néoplasiques peuvent aussi être responsables d'insuffisances surrénaliennes primaires [6] (**Figure 1**). Il s'agit du sarcome de Kaposi, lié à une co-infection par le virus oncogénique *Human Herpes 8* (HHV 8), et le lymphome non-Hodgkinien de haut grade de malignité de phénotype B, qui peut être favorisé par le virus Epstein-Barr (EBV) [11,12]. Des métastases uni ou bilatérales du cancer du poumon et du sein peuvent être également responsables d'infiltration des glandes surrénales et d'insuffisance surrénalienne en cas de destruction bilatérale du tissu surrénalien.

Une hémorragie bilatérale des surrénales peut aussi entraîner une insuffisance surrénalienne basse par destruction du parenchyme glandulaire (**Figure 1**). Par ailleurs, des anticorps anti-surrénaliens ont été détectés chez 45% des patients séropositifs, probablement secondaires à une activation non spécifique des lymphocytes B ou reflétant une dysfonction thymique, mais sans retentissement clinico-biologique [13].

Enfin, l'insuffisance surrénalienne primaire peut être d'origine iatrogène, causée par certaines molécules utilisées en pratique courante dans la prise en charge des patients VIH. La prise de kétoconazole inhibe la stéroïdogénèse surrénalienne en bloquant notamment la 11 β -hydroxylase, enzyme assurant l'étape finale de la synthèse du cortisol. Son action est dose-dépendante et réversible [14]. Cet agent antifongique, longtemps utilisé pour traiter les candidoses oesophagiennes, a été retiré du marché en 2011. Il reste toutefois une alternative thérapeutique à la chirurgie hypophysaire chez les patients atteints de maladies de Cushing du fait de ses propriétés anti-cortisoliques. L'itraconazole, autre antifongique fréquemment utilisé, peut aussi entraîner une insuffisance surrénalienne, mais uniquement s'il est associé à une corticothérapie orale ou inhalée (mécanisme identique aux inhibiteurs de protéase, voir paragraphe I.2) [15]. Le traitement antimycotique recommandé chez les patients atteints du VIH avec insuffisance surrénalienne est donc le fluconazole. Par ailleurs, tout comme le kétoconazole, la rifampicine peut entraîner des tableaux d'insuffisance surrénalienne chez les patients à risque, le plus souvent de façon dose-dépendante. Cet antibiotique, utilisé essentiellement pour les infections à mycobactéries, accélère le métabolisme du cortisol via son effet inducteur enzymatique du

cytochrome P450, en particulier des isoformes CYP 3A et 2C9 [14]. De ce fait, il risque de précipiter la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez les patients addisoniens ou de révéler brutalement une insuffisance surrénale partielle méconnue [16]. L'exploration de la fonction corticosurrénalienne est donc nécessaire avant d'instaurer un traitement par rifampicine.

Quelque soit son étiologie, l'insuffisance surrénalienne basse peut avoir des retentissements cliniques importants et nécessite une prise en charge thérapeutique adaptée. Des investigations doivent donc être réalisées dès qu'elle est suspectée. L'examen de référence reste le test au Synacthène, le taux basal de cortisolémie pouvant être normal chez les patients atteints du VIH. Une fois le diagnostic confirmé, un traitement substitutif par hydrocortisone, souvent associé à la fludrocortisone, doit être instauré puis adapté (multiplication des doses par deux ou trois) en cas de stress, de syndrome infectieux, ou de prise concomitante de molécules pouvant accélérer le métabolisme du cortisol (comme la rifampicine).

B. - L'atteinte de la zone glomérulée

Alors que l'impact surrénalien de l'infection VIH sur la zone fasciculée est bien établi, les données concernant son retentissement sur la zone glomérulée sont limitées. Les pathologies opportunistes pouvant induire un déficit en minéralocorticoïdes sont la tuberculose, l'infection à CMV et le sepsis à méningocoque [17]. Le taux d'aldostérone plasmatique tend à être bas chez les patients VIH asymptomatiques, associé à une hypo- ou une hyperréninémie. La tendance à l'hypoaldostéronisme hyporéninisme, associée à des hyponatrémies, des hyperkaliémies prolongées et une réponse insuffisante à l'orthostatisme et au test de stimulation par le furosémide, a été surtout décrite chez les patients VIH traités par cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) [18]. Le cotrimoxazole est le bactériostatique le plus utilisé dans le cadre de l'infection à VIH, notamment pour la prévention et le traitement des infections pulmonaires à *Pneumocystis jiroveci*. Il favorise l'hyperkaliémie, via l'effet bloqueur du triméthoprime sur les canaux sodiques épithéliaux du tubule distal (canaux cibles de l'amiloride), indépendamment de toute action relayée par l'aldostérone [19]. Le triméthoprime se comporte effectivement comme un diurétique épargneur de potassium dans les études *in vitro* [20]. Les sulfamides sont également généralement pourvoyeurs de néphrite interstitielle chronique, elle-même associée à un hyporéninisme hypoaldostéronisme. Par ailleurs, l'hypoaldostéronisme hyperréninisme a été principalement rapporté chez les patients séropositifs au stade évolué, atteints d'infections opportunistes ou de tumeurs responsables d'une destruction surrénalienne bilatérale [21]. Enfin, qu'ils soient associés à une hypo- ou à une hyperréninémie, les déficits en minéralocorticoïdes doivent être substitués par fludrocortisone, en complément de l'hydrocortisone. Ce traitement corrige rapidement les symptômes et les signes cliniques.

C. - L'atteinte de la zone réticulée

Concernant la sécrétion des androgènes surrénaliens chez les patients VIH, la majorité des études rapporte une baisse de leur taux circulant, en particulier de la déhydroépiandrosterone (DHEA) et de son sulfate (S-DHEA), tant chez les hommes que chez les femmes [22] (**Figure 1**). De plus, il apparaîtrait que le taux de DHEA soit corrélé positivement à l'évolutivité de la maladie, en particulier au taux de lymphocytes T CD4 [23]. Des études *in vitro* ont aussi montré que les lymphocytes T sont capables de stimuler la

production de S-DHEA par les cellules corticosurréaliennes. Cette action paracrine requiert un contact direct entre les lymphocytes T et les cellules corticosurréaliennes tel qu'il est observé au niveau de la zone réticulée [24]. Les cellules sécrétrices d'androgènes sont les seules cellules surréaliennes exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, qui permet la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Il a été montré dans cette même étude que des patients exposés à un traitement par des drogues lymphocytotoxiques, tacrolimus ou ciclosporine, présentaient des taux plasmatiques de DHEA significativement plus faibles que les patients témoins, et ce avec préservation de la sécrétion glucocorticoïde. L'expérience des patients traités par ces substances peut donc être rapprochée des observations menées chez les patients atteints de VIH, et les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués sont vraisemblablement identiques. Par ailleurs, la baisse des androgènes surréaliens pourrait moduler la réponse immunitaire et favoriser le syndrome lipodystrophique et la cachexie des patients atteints du VIH [7]. La DHEA favorise en effet habituellement l'anabolisme protidique et stimule les lymphocytes T à produire de l'IL-2 et de l'IFN- γ . Enfin, des études *in vitro* avaient suggéré un rôle inhibiteur de la DHEA sur la réplication virale, mais qui n'a pu être confirmé lors des essais randomisés contrôlés [23]. L'administration thérapeutique de DHEA ne s'est pas révélée suffisamment efficace sur l'amélioration de la qualité de vie, la thymie et les lipodystrophies, et n'est donc pas recommandée à l'heure actuelle chez ces patients.

Au total, il est conseillé de dépister l'insuffisance surréalienne chez les patients VIH symptomatiques et/ou présentant une miliaire tuberculeuse ou une infection disséminée par le CMV et/ou avant mise sous rifampicine [25]. Si l'examen clinique ciblé et/ou le test au Synacthène confirment le déficit surréalien, un traitement substitutif par hydrocortisone, associé ou non à la fludrocortisone selon le contexte, doit être instauré rapidement.

II. - HYPERACTIVITÉ DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉALIEN

1. Excès de glucocorticoïdes

Bien que l'insuffisance surréale puisse survenir dans le contexte de l'infection à VIH, de nombreux auteurs ont montré que les patients atteints par le virus présentent fréquemment des taux plasmatiques de cortisol élevés, associés à des taux abaissés, normaux ou élevés d'ACTH plasmatique, avec une traduction clinique tout à fait variable [26-28]. La cortisolémie apparaît inversement corrélée au nombre de lymphocytes T CD4, et donc à la sévérité de l'infection VIH [26]. Schürmeyer *et al.* ont décrit une augmentation de la CBG (*cortisol binding globulin*) chez les patients atteints par le VIH, liée à une majoration de sa sécrétion et/ou une diminution de sa recapture hépatique [29]. Ce phénomène permet d'expliquer l'élévation de la cortisolémie, mais plusieurs données suggèrent qu'il existe une réelle activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surréalien chez les patients atteints par le VIH. Les multiples mécanismes à l'origine de cette activation sont décrits ci-après.

A. - Action hypothalamo-hypophysaire du VIH

L'inflammation et le stress chronique causés par l'infection à VIH stimulent de façon physiologique la libération de CRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire,

entraînant la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse, puis la synthèse de glucocorticoïdes au niveau surrénalien. Ce mécanisme est commun à toutes les pathologies chroniques et s'avère par conséquent non spécifique de l'infection à VIH. Cependant, il est admis que certaines cytokines libérées lors de la réponse inflammatoire au VIH sont capables de stimuler directement la production de CRH et/ou d'ACTH (**Figure 1**). C'est le cas de l'interleukine 1β (IL- 1β), mais aussi de l'INF- α , de l'IL-2, l'IL-6 et du TNF- α [30]. Enfin, Costa *et al.* ont décrit un effet stimulant direct de la protéine d'enveloppe gp120 sur la production et la sécrétion hypothalamiques de CRH et d'arginine vasopressine (AVP) chez le rat *Wistar* (**Figure 1**). La protéine virale gp120 stimule la production de cytokines, en particulier IL-1, et induit une augmentation du facteur de transcription Fos dans les neurones hypothalamiques responsables de la sécrétion de CRH et d'AVP [31].

B. - Action surrénalienne directe du VIH

L'hypercortisolémie observée chez les patients atteints par le VIH peut s'associer à des taux abaissés d'ACTH plasmatiques, suggérant que l'excès de glucocorticoïdes peut être d'origine primitivement surrénalienne [32,33]. Ainsi, les deux cytokines pro-inflammatoires IL- 1β et IL-6 ont la capacité de stimuler directement la synthèse de glucocorticoïdes par la surrénale (**Figure 1**) [33]. D'une manière plus générale, le stress chronique induit par le VIH entraîne une inhibition des voies de synthèse surrénalienne des androgènes surrénaliens et des minéralocorticoïdes, au profit de la production de glucocorticoïdes. Ce phénomène est révélé par l'élévation du rapport cortisol/DHEA plasmatique, corrélé positivement à la sévérité de l'infection VIH, et notamment à la charge virale [26].

C. - Réduction du catabolisme du cortisol

Les mécanismes potentiellement impliqués dans l'élévation de la cortisolémie incluent également un ralentissement du catabolisme du cortisol, lié au VIH lui-même ou à un mécanisme iatrogène. En effet, les inhibiteurs de protéase (classe d'antirétroviraux) bloquent l'activité de certains cytochromes hépatiques P450, comme le cytochrome 3A4, limitant la transformation du cortisol en ses métabolites inactifs, dont la cortisone [34] (**Figure 1**). Nous pouvons également noter que les inhibiteurs de protéase sont également capables de freiner le catabolisme des corticoïdes exogènes par le même mécanisme. Ainsi, des symptômes d'hypercortisolisme sévère peuvent se manifester en cas d'association du ritonavir (puissant inhibiteur de protéase) et de corticoïdes inhalés, en particulier la fluticasone [35]. Il est important de signaler que certains des patients concernés ont présenté une insuffisance surrénalienne à l'arrêt de la corticothérapie, nécessitant transitoirement un traitement substitutif par hydrocortisone per os.

D. - Résistance aux glucocorticoïdes

Certains patients infectés par le VIH présentent un syndrome de résistance périphérique aux glucocorticoïdes, associant des signes biologiques d'hyperactivité de l'axe corticotrope (cortisolémie élevée avec ACTH inadaptée) à un tableau clinique paradoxal d'insuffisance surrénalienne [36]. Chez ces patients, l'expression du récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est augmentée, mais son affinité pour le cortisol circulant est diminuée [36]. Par analogie avec ce qui a pu être décrit dans l'asthme corticorésistant, il semble que certains profils sécrétoires de cytokines (IL-2 et IL-4 augmentées) induisent une perte

partielle d'affinité du cortisol pour son récepteur [37] (**Figure 1**). La résistance aux glucocorticoïdes pourrait en outre s'expliquer par une surexpression relative de l'isoforme β du récepteur (GR β) au détriment de l'isoforme α (GR α). Il est en effet bien démontré que GR β inhibe l'action de GR α qui est responsable de l'activité glucocorticoïde [38].

2. Pseudo-syndrome de Cushing

Chez de nombreux patients VIH traités par antirétroviraux (en particulier les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), ont été observés plusieurs symptômes parmi lesquels obésité facio-tronculaire, « *buffalo neck* », adiposité viscérale, lipodystrophies et hypertension artérielle ainsi que certaines anomalies biologiques (hyperglycémie associée à une résistance à l'insuline, hypertriglycéridémie) mimant un syndrome de Cushing [39]. La cortisolémie et la cortisolurie des 24h sont parfois élevées mais les tests de freination (faible ou standard) par la dexaméthasone montrent des résultats normaux dans la plupart des études. En l'absence d'hypercortisolisme vrai, le terme de pseudo-syndrome de Cushing est donc souvent utilisé pour définir ce tableau clinico-biologique, par analogie avec les anomalies observées chez les patients éthyliques chroniques ou dépressifs [40]. Sutinen *et al* [41] ont évoqué l'hypothèse d'une surexpression de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β HSD) de type 1 au niveau du tissu adipeux, aboutissant à une synthèse accrue de cortisol dans les adipocytes à partir de la cortisone, même en l'absence d'élévation du cortisol plasmatique. Les mécanismes conduisant à la surexpression de la 11 β HSD de type 1 sont mal connus, mais l'imputabilité de l'inflammation via les cytokines est probable. Kino *et al.* ont également observé que la protéine virale Vpr pourrait dans certains cas agir comme un co-stimulateur du récepteur GR, augmentant ainsi la sensibilité des cellules aux glucocorticoïdes [42,43].

3. Excès de minéralocorticoïdes et d'androgènes surrénaliens

Deux cas de patients VIH non traités atteints d'hypertension artérielle, d'hypokaliémie, avec aldostéronémie inadaptée et diminution de l'activité rénine plasmatique ont été décrits, mimant donc un tableau d'hyperaldostéronisme primaire. Une des principales hypothèses physiopathologiques retenue dans la description de ces cas est celle d'une activité « *rénine-like* » de la protéase aspartique du VIH, qui entraînerait un hyperaldostéronisme via une augmentation du taux circulant d'angiotensine et secondairement un hyperréninisme par rétro-inhibition des cellules de l'appareil juxta-glomérulaire [44].

Enfin, il n'a jamais été décrit à notre connaissance d'excès de production d'androgènes surrénaliens lors de l'infection par le VIH.

III. CONCLUSION

Les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien décrites chez les patients atteints de VIH sont multiples, allant de l'insuffisance surrénalienne à l'hypersecrétion corticosurrénalienne. A l'heure actuelle, ces affections relèvent plutôt des effets directs du VIH et des effets secondaires des traitements antirétroviraux, que des infections opportunistes ou des pathologies tumorales. L'insuffisance surrénalienne, qu'elle soit primaire ou d'origine hypophysaire, est rarement symptomatique et survient généralement à des stades avancés de la maladie. Il est toutefois nécessaire de la rechercher et de la traiter au moindre doute diagnostique clinique et/ou en cas d'infections disséminées à

CMV ou à mycobactéries (dont la miliaire tuberculeuse), de tumeurs ou hémorragies surrenaliennes bilatérales, et de traitements par la rifampicine ou les antifongiques (kétoconazole, itraconazole). A l'inverse, l'hypercortisolémie est fréquemment retrouvée chez les patients atteints du VIH, du fait d'une stimulation accrue de l'axe corticotrope hypothalamo-hypophysaire, d'un effet direct sur la synthèse de glucocorticoïdes et d'un catabolisme réduit du cortisol. Cette hypercortisolémie ne nécessite pas de traitement spécifique et ne doit pas être recherchée de façon systématique. Par ailleurs, le pseudo-syndrome de Cushing est fréquent chez les patients atteints par le VIH, notamment en cas de traitement par antirétroviraux. Les troubles métaboliques parfois sévères que peut induire le pseudo-syndrome de Cushing nécessitent une prise en charge spécialisée.

a Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, CHU-Hôpitaux de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen, France

b INSERM U982, 76821 Mont-Saint-Aignan, France ; Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale, Université de Rouen, 76031 Rouen, France

c Centre d'Investigation Clinique Inserm 1404, CHU-Hôpitaux de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen, France

Adresse pour la correspondance : Professeur Hervé LEFEBVRE Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, C.H.U. Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen, France.

Tél : 02 32 88 90 81 - Fax : 02 32 88 91 54 - E-mail : herve.lefebvre@chu-rouen.fr

HIV INFECTION AND ADRENOCORTICAL FUNCTION

by **Justine BONs, Lucile MOREAU-GRANGÉ** and **Hervé LEFEBVRE**
(Rouen, France)

*Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, C.H.U. Rouen,
1 rue de Germont, 76031 Rouen, France.*

ABSTRACT

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection has a high impact on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, particularly affecting glucocorticoid secretion, through either a direct action or via associated glandular infiltration by neoplasms or infections. Because of their clinical and prognostic consequences, adrenal disorders should be frequently considered in HIV-infected patients in case of suggestive clinical and biological signs and/or predisposing conditions (Cytomegalovirus [CMV] or mycobacteria infections, bilateral adrenal tumors or bleeding, rifampicin, ketoconazole, or itraconazole treatment). In these circumstances, adrenocortical function must be evaluated and quickly substituted if necessary. Antiretroviral treatment or other drugs used in these patients mainly induce hypercortisolism, but also sometimes primary adrenal insufficiency, which may be reversible upon discontinuation of medication. Finally, adrenal androgen levels are lowered in HIV-infected patients with lipodystrophy or malnutrition. However, the therapeutic use of dehydroepiandrosterone is not yet recommended.

Key-words: HIV, AIDS, adrenal, cortisol, adrenal androgens.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Croxson T.S., W.E. Chapman, L.K. Miller et al.** : Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus-infected homosexual men. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **68**:317-321. - **2. Ferreira J., H.V. Vinters** : Pathology of the pituitary gland in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Pathology* 1988, **20**:211-215. - **3. Wood B.R., J.M. Lacy, C. Johnston et al.** : Adrenal insufficiency as a result of zidovudine and exogenous steroid exposure: report of 6 cases and recommendation for management. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015, in press. - **4. Lortholary O., N. Christeff, P. Casassus et al.** : Hypothalamo-pituitary-adrenal function in human immunodeficiency virus-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81**:791-796. - **5. Jain N., M. Mittal, H. Dandu.** An observational study of endocrine disorders in HIV infected patients from North India. *J HIV Hum Reprod* 2013, **1**:20-24. - **6. Glasgow B.J., K.D. Steinsapir, K. Anders et al.** : Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1985, **84**:594-597. - **7. Sellmeyer D.E., C. Grunfeld** : Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev* 1996, **17**:518-532. - **8. Bricaire F., C. Marche, D. Zoubi et al.** : Adrenocortical lesions and AIDS. *Lancet* 1988, **1**:881. - **9. Sarf I., A. el Mejjad, L. Badre et al.** : A rare form of adrenal tuberculosis presenting as an asymptomatic adrenal mass. *Prog Urol* 2003, **13**:128-130. - **10. Cook P.P., J. Christie.** Unilateral adrenal mass due to *Mycobacterium kansasii* in an AIDS patient. *South Med J* 1998, **91**:981-982. - **11. Norbiato G., M. Bevilacqua, T. Vago et al.** : Glucocorticoids and the immune function in the human immunodeficiency virus infection: a study in hypercortisolemic and cortisol-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82**:3260-3263. - **12. Grulich A.E., Y. Li, A.M. McDonald et al.** : Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001, **15**:629-633. - **13. Brown T.T.** : The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011, **25**:403-413. - **14. Etzel J.V., J.M. Brocavich, M. Torre.** Endocrine complications associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharm* 1992, **11**:705-713. - **15. Skov M., K.M. Main, I.B. Sillesen et al.** : Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *European Respiratory Journal* 2002, **20**:127-133. - **16. Lo J., S.K. Grinspoon** : Adrenal function in HIV infection. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, **17**:205-209. - **17. White P.C.** : Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 1994, **331**:250-258. - **18. Kalin M.F., L. Poretsky, D.S. Seres et al.** : Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1987, **82**:1035-1038. - **19. Mori H., Y. Kuroda, S. Imamura et al.** : Hyponatremia and/or hyperkalemia in patients treated with the standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Intern Med* 2003; **42**: 665-669. - **20. Choi M.J., P.C. Fernandez, A. Patnaik et al.** : Brief report: trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1993, **328**:703-706. - **21. Guy R.J., Y. Turberg, R.N. Davidson et al.** : Mineralocorticoid deficiency in HIV infection. *BMJ* 1989, **298**:496-497. - **22. Grinspoon S., C. Corcoran, T. Stanley et al.** : Mechanisms of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected women with the wasting syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**:4120-4126. - **23. Jacobson M.A., R.E. Fusaro, M. Galmarini et al.** : Decreased serum dehydroepiandrosterone is associated with an increased progression of human immunodeficiency virus infection in men with CD4 cell counts of 200-499. *J Infect Dis* 1991, **164**:864-868. - **24. Wolkersdorfer G.W., T. Lohmann, C. Marx et al.** : Lymphocytes stimulate dehydroepiandrosterone production through direct cellular contact with adrenal zona reticularis cells : a novel mechanism of immune-endocrine interaction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**:4220-4227. - **25. Chrousos G.P., Zapanti E.D.** : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in HIV infection and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014, **43**(3):791-806. - **26. Christeff N., N. Gherbi, O. Mammes et al.** : Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. *Psychoneuroendocrinology* 1997, **22**(Suppl 1):11-18. - **27. Membreno L., I. Irony, W. Dere et al.** : Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **65**:482-487. - **28. Findling J.W., B.P. Buggy, I.H. Gilson et al.** : Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79**:1091-1096. - **29. Schürmeyer T.H., V. Müller, A. von zur Mühlen et al.** : Thyroid and adrenal function in HIV-infected outpatients. *Eur J Med Res* 1997, **2**:220-226. - **30. Raber J., O. Sorg, T.F. Horn et al.** : Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function. *Brain Res Brain Res Rev* 1998, **26**:320-326. - **31. Costa A., R.E. Nappi, F. Polatti et al.** : Stimulating effect of HIV-1 coat protein gp120 on corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in the rat hypothalamus: involvement of nitric oxide. *Exp Neurol* 2000, **166**:376-384. - **32. Biglino A., P. Limone, B. Forno et al.** : Altered adrenocorticotropin and cortisol response to corticotropin-releasing hormone in HIV-1 infection. *Eur J Endocrinol* 1995, **133**:173-179. - **33. Villette J.M., P. Bourin, C. Doinel et al.** : Circadian variations in plasma levels of hypothalamic, adrenocortical and testicular hormones in men infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **70**:572-577. - **34. Malaty L.I., J.J. Kuper:** Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Saf* 1999, **20**:147-169. - **35. Samaras K., S. Pett, A. Gowers et al.** : Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and zidovudine-boosted protease

inhibitors: six cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**:4394-4398. - **36. Norbiato G., M. Bevilacqua, T. Vago et al.** : Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74**:608-613. - **37. Leung D.Y., R.J. Martin, S.J. Szefer et al.** : Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995, **181**:33-40. - **38. Leung D.Y., Q. Hamid, A. Vottero et al.** : Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med* 1997, **186**:1567-1574. - **39. Lo J.C., K. Mulligan, V.W. Tai et al.** : "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998, **351**:867-870. - **40. Mayo J., J. Collazos J., E. Martinez** : Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Arch Intern Med* 2002, **162**:1095-1098. - **41. Sutinen J., K. Kannisto, E. Korshennikova et al.** : In the lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy, pseudo-Cushing's syndrome is associated with increased regeneration of cortisol by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue. *Diabetologia* 2004, **47**:1668-1671. - **42. Kino T., A. Gragerov, J.B. Kopp et al.** : The HIV-1 virion-associated protein vpr is a coactivator of the human glucocorticoid receptor. *J Exp Med* 1999, **189**:51-62. - **43. Kino T., A. Gragerov, O. Slobodskaya et al.** : Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) accessory protein Vpr induces transcription of the HIV-1 and glucocorticoid-responsive promoters by binding directly to p300/CBP coactivators. *J Virol* 2002, **76**:9724-9734. - **44. Stricker R.B., D.A. Goldberg, C. Hu et al.** : A syndrome resembling primary aldosteronism (Conn syndrome) in untreated HIV disease. *AIDS* 1999, **13**:1791-1792.

TRENTE-SIXIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 25 ET SAMEDI 26 NOVEMBRE 2016

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

NOTES