

# Intérêt de l'épreuve d'effort musculaire dans le dépistage de la cytopathie mitochondriale chez des patients traités par inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH: étude pilote de 43 patients

M Buisson, JP Dumas, M Duong, L Piroth, B Martha, M Grappin, P Chavanet, H Portier

Service des Maladies Infectieuses, Unité d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Hôpital du Bocage, Dijon

## Manifestations cliniques associées à la toxicité mitochondriale due aux INTIs

- Hyperlactatémie/acidose lactique
  - d4T>ddl>ZDV>autres NRTIs
- Lipoatrophie
  - d4T>ZDV>autres NRTIs
- Syndrome de fatigue neuromusculaire associé au VIH
  - ? d4T>autres NRTIs
- Pancréatite
  - ddl>d4T
- Stéatose hépatique
  - d4T>autres NRTIs
- Myopathie/cardiomyopathie
  - ZDV
- Toxicité materno-foetale
  - d4T+ddl
  - ? autres NRTIs

# Symptômes associés au développement d'une toxicité mitochondriale

- Ensemble de signes souvent non spécifiques
  - Fatigue chronique
  - Amaigrissement inexpliqué
  - Tableau algique: crampes, myalgies
  - Troubles digestifs: anorexie, douleurs abdominales, diarrhées
- A ne pas négliger car
  - Retentissement parfois important sur la qualité de vie
  - Retentissement sur l'observance
  - Signes précessifs d'une toxicité grave (acidose lactique)
  - Diagnostic différentiel dans le contexte du VIH (maladies opportunistes, syndrome cachectique, autres médicaments, dépression...)

# Diagnostic de la cytopathie mitochondriale

- **Repose avant tout sur l'augmentation du lactate sanguin au repos**
- **Mais marqueur diagnostique imparfait**
  - **Manque de spécificité**
    - **Moins de 10% des hyperlactatémies sont confirmées par un 2ème prélèvement**
    - **Contraintes techniques (prélèvement, acheminement, mesure)**
  - **Manque de sensibilité**
    - **Hyperlactatémie dépend probablement:**
      - **De l'intensité de l'atteinte mitochondriale**
      - **Des organes préférentiellement touchés par l'atteinte mitochondriale**
      - **De la balance sécrétion/élimination du lactate plasmatique**

# Objectif

**Évaluer l'intérêt de l'épreuve d'effort musculaire dans le dépistage de la toxicité mitochondriale chez les patients VIH+**

– **Étude pilote**

- patients sous INTIs et
- présentant une suspicion clinique de toxicité mitochondriale

– **Epreuve d'effort:**

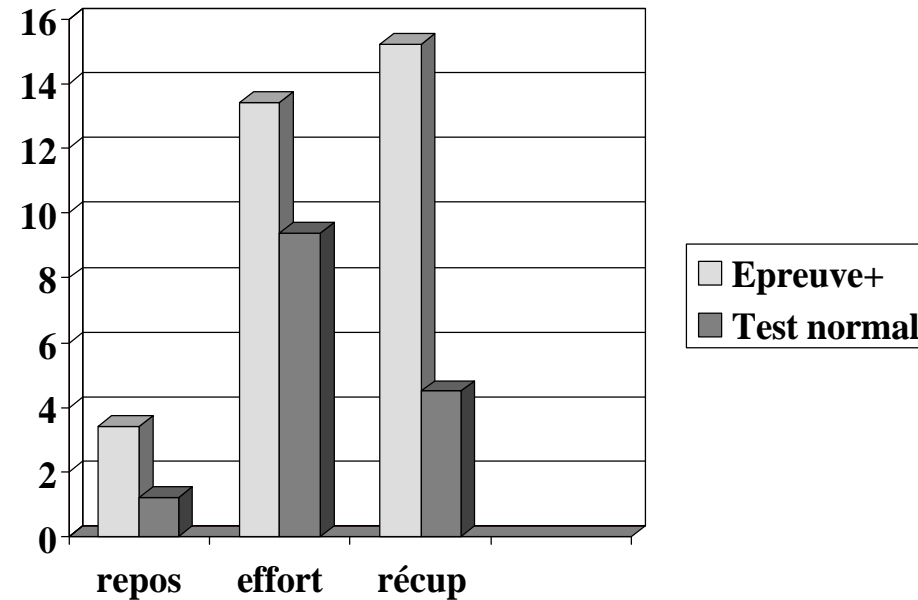
- Antécédents dans les maladies mitochondriales d'origine génétique (myopathies)
  - Travail musculaire diminué à l'effort
  - Hyperlactatémie « pathologique » à l'effort
  - Capacité d'utilisation de l'O<sub>2</sub> diminuée

# Méthode

- Épreuve d 'effort sur bicyclette
  - Effort d 'intensité progressive (palier de 10 Watts/mn)
  - Arrêt de l 'exercice
    - Effort maximal supporté atteint
    - Fréquence maximale cardiaque atteinte (220-âge)
- Critère de validité = Épreuve maximale
  - > 80% du travail musculaire théorique et
  - > 80% de la consommation d 'O<sub>2</sub> maximale théorique et
  - lactate maximal > 6 mmol/L

=>sinon, déconditionnement
- Critère de positivité
  - Cinétique du lactate sanguin
  - Mesure à trois temps: au repos, au maximum de l 'effort et en récupération (10 mn après l 'effort)
  - Test positif si lactate en récupération reste > à 70% de la valeur au maximum de l 'effort

# CINETIQUE DU LACTATE



Critère de positivité: Taux du lactate

- Au moins 6 mmol/ au maximum de l'effort
- Valeur > à 70% de la valeur au maximum de l'effort

# Patients

- **43 patients**
  - 32 hommes et 11 femmes
  - âge moyen = 47 ans
- **Présentations cliniques**
  - Fatigue = 84%
  - Signes neuro/musculaires = 58%
  - Amaigrissement = 42%
  - signes digestifs = 32%
  - lipoatrophie = 51%
- **Élévation du lactate au repos**
  - chez 53% (23/43) des patients
  - 4.2 mmol/l [ 2.20 - 12]



# Résultats (1)

- 11 épreuves sous maximales
- 25/32 épreuves d 'effort positives
- Facteurs associés à une épreuve **+** vs **epr. -**
  - Lactate au repos (mmol/l) **2.9±1.3** vs **1.5±0.4**  
p=0.003
  - Cl. de la créatinine (µmol/ml/mn) **70±15** vs **94±16**  
p=0.005
- Pas de différence significative:
  - Durée de l 'infection VIH (mois) **113** vs **129**
  - Durée du TT antirétroviral (mois) **72** vs **64**
  - Durée d 'exposition INTIs (mois) **133** vs **124**

## Concordance **épreuve d 'effort** et lactate au repos (1)

<b>Ep.effort</b>	<b>lactate repos</b>	
	<b>normal</b>	<b>élevé</b>
<b>Negative</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
<b>Positive</b>	<b>5</b>	<b>20</b>

-7/7 patients ont un test - et un taux de lactate normal

-5/25 patients ont un test + avec un lactate au repos normal (nl  $\leq 2.1$  mmol/L)

## Concordance épreuve d'effort et lactate au repos (2)

- 7/7 patients ont un test - et un taux de lactate normal
- 5/25 patients ont un test + avec un lactate au repos normal (nl  $\leq$  2.1 mmol/L)
- **Sur les 5 patients, 3 ont un bénéfice clinique à l'arrêt ou au changement de leur INTIs**

Age	ARV au moment de l'épreuve d'effort	Manifestations de Cytopathie mitochondriale	Valeur maximale du lactate (mmol/L)	Lactate de repos à l'épreuve d'effort (mmol/L)	Modifications des ARV après l'épreuve d'effort	Evolution clinique 6 mois après modification des ARV
46	ddI, ABA, NVP	Perte de poids, lipoatrophie, neuropathies, troubles digestifs, myalgies	2.1	2.1	LOP, TNF, NEV	Amélioration clinique : prise de poids, diminution de la fatigue
42	ddI, ABA, LOP	Fatigue, myalgies	1.6	1.4	Pas de modification	Amélioration clinique après réduction majeure de l'activité
46	ZDV, ddI, NVP	Perte de poids, fatigue, myalgies	1.9	1.8	Arrêt des ARV	Amélioration clinique : prise de poids, diminution de la fatigue
46	ZDV, 3TC, NEV	Myalgies, neuropathie, lipoatrophie	1.9	1.9	TNF, 3TC, NEV	Amélioration clinique : diminution des myalgies
46	3TC, ABA, LOP	Fatigue, lipoatrophie, neuropathie, douleurs abdominales	1.8	1.8	Pas de modification	Pas de modifications

# Discussion

- Intérêt
  - Procédure dynamique permettant de « démasquer » la cytopathie mitochondriale par la mise en évidence d'une
    - hyperlactatémie excessive à l'effort et
    - persistante en récupération
  - Hyperlactatémie peut résulter d'une baisse de la clairance du lactate
- Limitations de l'étude
  - Pas de groupes contrôles:
    - patients VIH-,
    - patients VIH+ non traités,
    - patients VIH+ traités asymptomatiques
  - Critère de positivité du test
    - reste à valider dans le contexte de la cytopathie mitochondriale induite par les INTIs
- Limitations de la méthode
  - Test d'effort non interprétable en cas de déconditionnement
    - 1/4 des patients de l'étude

# Patient VIH+ avec suspicion de toxicité mitochondriale

