

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

55^e JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE

Sous la présidence du Professeur Daniel SERENI

ACTUALITES THERAPEUTIQUES SUR L'INFECTION PAR LE VIH

Organisateur :

Professeur Daniel SERENI

Vendredi 12 Octobre 2007

9 h 15 – 16 h 30

**Amphithéâtre Baudens
Ecole d'Application du Service de Santé des Armées
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

MATINEE

- 9 h 15** Les grands enjeux de la recherche en 2007
Professeur Jean-François DELFRAISSY, Le Kremlin Bicêtre
- 9 h 45** Les actualités thérapeutiques
Professeur Patrick YENI, Paris
- 10 h 30** PAUSE
- 11 h 00** La virologie et ses progrès
Professeur Françoise BRUN VEZINET, Paris
- 11 h 45** Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
Docteur Guillaume BRETON, Paris

APRES-MIDI

- 14 h 00** Les complications cardio-vasculaires
Docteur Franck BOCCARA, Paris
- 14 h 45** Les causes de mortalité actuelle
Professeur Philippe MORLAT, Bordeaux
- 15 h 15** Les actualités sur la vaccination
Professeur Brigitte AUTRAN, Paris
- 16 h 00** Conclusions
- 16 h 30** Fin de la journée

LES GRANDS ENJEUX DE LA RECHERCHE EN 2007

Professeur Jean-François DELFRAISSY

Hôpital du Kremlin Bicêtre

LES ACTUALITES THERAPEUTIQUES

Professeur Patrick YENI

Hôpital Bichat, Paris

L'avènement des trithérapies en 1996, a marqué un tournant dans l'histoire thérapeutique de l'infection par le VIH : on a alors commencé à disposer de traitements puissants, mais toxiques et dont la complexité expose à une mauvaise observance thérapeutique. Depuis cette époque, les progrès réalisés ont permis de diminuer la toxicité et la complexité des traitements. En ce qui concerne la toxicité, les nouveaux médicaments disponibles exposent moins aux troubles de répartition des graisses de l'organisme ainsi qu'à l'hyperlipidémie. En outre, la mise à disposition de formulations plus compactes, d'associations de molécules, et de médicaments à longue demi-vie permettant de diminuer le nombre de prises, a permis de rendre les traitements moins complexes.

Aujourd'hui, les perspectives thérapeutiques concernent à la fois le traitement initial (pour lequel de nouvelles stratégies sont en cours d'évaluation) et le traitement des échecs (pour lesquels on dispose de nouveaux médicaments puissants). En ce qui concerne le traitement initial, il est possible que la diminution de la toxicité des nouveaux médicaments conduise à reconsidérer le moment de mise en route du traitement en faveur d'un traitement plus précoce. Des arguments cliniques, épidémiologiques, immunologiques, virologiques et économiques sont, d'ailleurs, compatibles avec une telle évolution. En ce qui concerne la nature du traitement initial, la puissance intrinsèque des nouveaux inhibiteurs de protéase conduit à l'évaluation de monothérapies, comme alternative aux trithérapies. Les incertitudes qui persistent sur leur efficacité incitent, néanmoins, à en limiter l'utilisation à un contexte de recherche clinique. Enfin, chez les nombreux patients dépistés tardivement (avec un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm³), le risque d'évolution initialement défavorable est tel que des alternatives aux trithérapies classiques doivent être recherchées, qu'il s'agisse de quadrithérapie ou de traitements cytokiniques. Chez les patients en échec thérapeutique multiple, les progrès tiennent à la mise à disposition de nouveaux médicaments puissants, et auxquels les virus, même multi-résistants, restent sensibles. Ces médicaments appartiennent à plusieurs classes (inhibiteurs de protéase, inhibiteurs d'entrée, anti-intégrases, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse). Leur association permet d'obtenir, chez de tels patients, une charge virale à nouveau indétectable et donc une remontée significative et prolongée des lymphocytes CD4. Il persiste toutefois des incertitudes sur la toxicité à long terme de ces médicaments et les risques liés aux interactions médicamenteuses. Enfin, il reste à signaler le décalage qui se creuse entre la prise en charge actuelle des patients infectés par le VIH et l'organisation hospitalière de cette prise en charge, qui valorise insuffisamment l'aspect ambulatoire devenu aujourd'hui, grâce aux progrès thérapeutiques, la composante essentielle du suivi des patients chroniquement infectés par le VIH.

LA VIROLOGIE ET SES PROGRES

Professeur Françoise BRUN VEZINET

Hôpital Bichat, Paris

Le nombre d'antirétroviraux disponibles pour traiter les infections à VIH augmente et il est difficile en pratique clinique de décider quelle combinaison de molécules est la plus appropriée pour chaque patient. Le choix des composants d'un traitement de relais repose sur une analyse approfondie de l'histoire thérapeutique antérieure, de la réponse aux agents antérieurement prescrits et des résultats des tests de résistance. Chez les patients antérieurement multi traités le but des tests de résistance est d'aider à définir quelles molécules ont la meilleure activité résiduelle. Cependant l'interprétation des résultats des tests de résistance peut être difficile, en particulier en ce qui concerne les inhibiteurs de protéase. Bien que plusieurs études chez des patients ayant reçu de nombreux traitements antérieurs aient démontré le bénéfice des nouveaux antirétroviraux disponibles, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les stratégies thérapeutiques chez les patients multi-traités.

LE SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

Docteur Guillaume BRETON

Service de Médecine Interne 1, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière , Paris

Le traitement par antirétroviraux de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraîne une reconstitution des réponses immunitaires et a permis une diminution de la fréquence et de la mortalité des infections opportunistes. Cependant, cette reconstitution peut parfois être pathologique et être à l'origine d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Ce syndrome regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques liées à la présence d'une réponse immunitaire excessive dirigée contre des antigènes d'un agent infectieux ou non infectieux. Les manifestations de l'IRIS sont polymorphes, le diagnostic est complexe.

La survenue d'un IRIS est un événement fréquent, observé chez près d'un tiers des patients au cours de la tuberculose, des infections à mycobactéries atypiques, des infections à cryptocoque ou encore liées au cytomégalovirus. De nombreux autres agents infectieux peuvent être à l'origine d'IRIS, ainsi que des pathologies auto-immunes ou inflammatoires. La prise en charge thérapeutique de l'IRIS n'est pas codifiée. La reconstitution immunitaire étant l'objectif du traitement antirétroviral, ce traitement ne doit pas, dans la mesure du possible, être arrêté. L'évolution est parfois favorable mais il est souvent nécessaire d'utiliser des anti-inflammatoires, en particulier stéroïdiens. La physiopathologie, partiellement élucidée, associe une reconstitution des réponses immunitaires acquises, mais aussi innées, et des phénomènes inflammatoires sous le contrôle du polymorphisme génétique de l'hôte. Les principaux facteurs de risques de la survenue d'un IRIS sont représentés par l'immunodépression profonde ($CD4 < 50/mm^3$), la dissémination de l'infection initiale, l'introduction précoce du traitement antirétroviral chez les patients traités pour une infection opportuniste.

La survenue d'un IRIS complique la prise en charge des patients infectés par le VIH. Une meilleure connaissance de l'IRIS et de ses facteurs favorisants est nécessaire afin d'améliorer le diagnostic et de développer des stratégies préventives.

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH

*Docteur Franck BOCCARA
Service de Cardiologie de Hôpital Saint Antoine, Paris*

Les complications cardiovasculaires au cours de l'infection par le VIH chez les patients traités sont maintenant dominées par les complications liées à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral). C'est ainsi que les décès par cause cardiovasculaire sont devenus en quelques années la 3^e cause de décès après les causes liées au SIDA et aux cancers dans les pays occidentaux. Le risque cardiovasculaire des patients infectés par le VIH va devenir dans les années futures, une préoccupation de plus en plus importante pour les médecins prenant en charge cette infection en raison du succès du traitement antirétroviral entraînant un allongement considérable de la survie des patients infectés mais aussi des effets secondaires de ce même traitement. A l'ère du traitement antirétroviral efficace de nombreux effets secondaires sont apparus en particulier des désordres métaboliques (dyslipidémie, insulino-résistance, lipodystrophie) augmentant ainsi le risque de survenue de complications cardiovasculaires aiguës au sein d'une population âgée en moyenne de moins de 50 ans. Après plus de 20 ans d'infection par le VIH, nous sommes passés de complications cardiovasculaires liées à l'état d'immunodépression (avant 1996) à des complications liées au vieillissement de cette population associées aux complications métaboliques du traitement antirétroviral (après 1996). Il s'agit maintenant de faire face aux complications liées au traitement antirétroviral, en particulier l'accélération de l'athérosclérose (maladie coronaire, artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral) liée aux syndromes d'insulino-résistance et de lipodystrophie. C'est ainsi que la prévalence des myocardites, endocardites et péricardites est en nette régression alors que la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire semble stable (0,5 %).

LES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Dr Pascal CORLIEU

Hôpital Cochin, Paris

Les vascularites associées aux ANCA concernent les granulomatoses de Wegener, la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg et Strauss.

Dans notre expérience les maladies de Wegener sont les plus fréquentes, les polyangéites microscopiques sont rares et les syndromes de Churg et Strauss un peu plus fréquents.

Dans la granulomatose de Wegener les atteintes ORL sont très fréquentes à type de rhinites croûteuses souvent importantes, associées à des sinusites chroniques essentiellement maxillaires et ethmoïdales avec de possibles extensions intra-orbitaires pseudo-tumorales. Les lésions cartilagineuses à type de polychondrite atrophiante provoquent des perforations septales et des atteintes de la pyramide nasale avec ensellure nasale caractéristique. Les manifestations otologiques comprennent des lésions de chondrite atrophiante du pavillon auriculaire, des atteintes de l'oreille moyenne avec surdité de transmission par otites séreuses fréquentes et plus rarement des surdités de perception par labyrinthite.

Une paralysie faciale unilatérale voire une diplégie faciale ont été observées.

Les atteintes pharyngées du Wegener sont surtout des lésions croûteuses du rhino-pharynx favorisant la survenue des otites séreuses. Au niveau laryngé et trachéal, les lésions sont plus rares mais de pronostic plus sévère car ces granulations peuvent être sténosantes à l'origine de dyspnée pouvant nécessiter des gestes chirurgicaux de dilatation laryngée ou trachéale voire une trachéotomie.

Dans le syndrome de Churg et Strauss les sinusites chroniques muco-purulentes sont fréquentes, associées où non à une polypose naso-sinusienne et une bronchite chronique.

LES CAUSES DE MORTALITE ACTUELLE

Professeur Philippe MORLAT

CHU de Bordeaux

Les principaux résultats discutés sont ceux de l'enquête nationale « MORTALITE 2005 » (ANRS EN19) réalisée auprès de l'ensemble des médecins impliqués dans la prise en charge de l'infection par le VIH en France.

Objectif :

Décrire les causes et caractéristiques des décès survenus chez des adultes infectés par le VIH en France en 2005 et les comparer avec les résultats d'une enquête similaire réalisée en 2000 (n=964).

Méthodes :

Signalement prospectif en 2005 des décès observés par les investigateurs puis description standardisée. Détermination des causes initiales de décès selon l'International Classification of Diseases – 10th revision (ICD-10) adaptée à la pathologie VIH.

Résultats :

341 services (prenant en charge une file active d'environ 78 000 patients) ont participé à l'enquête et 168 ont signalé **1042 décès**. Les données complètes étaient disponibles pour 1013 cas dont les caractéristiques étaient : 76 % d'hommes ; âge médian 46 ans ; ancienneté médiane de la séropositivité 12 ans ; du traitement antirétroviral 7 ans ; CD4+ médian 161/mm³ (> 200/mm³ = 45 %) ; ARN-VIH médian 3.2 log₁₀ (< 500 copies/ml = 33%) ; mode de contamination hétérosexuel 32 %, toxicomanie 30 %, homosexuel 25 %. 32 % étaient nés à l'étranger et 31 % étaient touchés par la précarité socio-économique.

Les co-morbidités étaient : tabac 56 %, alcool 29 %, co-infection VHC 38 %, VHB 12 %, dyslipidémie traitée 9 %, diabète 8 %, HTA 9 %.

Les **principales causes initiales de décès en 2005** comparées à 2000 étaient : **sida 36 %** vs 47 %, **cancers non sida et non liés aux hépatites 17 %** vs 11 % (en 2005 : K pulmonaires 31 %, digestifs 14 %, ORL 7 %, anal 6 %), **insuffisances hépatiques 15 %** (VHC 11 % VHB

2 % alcool 2 % ; dont 24 % d'hépatocarcinomes) vs 13 %, atteintes **cardiovasculaires 8 %** vs 7 % (en 2005 : insuffisance coronarienne 38 %, AVC 25 %, insuffisance cardiaque 14 %, HTAP 7 %), **suicides 5 %** vs 4 %, **infections bactériennes 4 %** vs 6 %, toxicité des antirétroviraux 0,8 % vs 1,6 %. Les principales causes de décès liés à un **événement sida** (et comparées à 2000) étaient : **LMNH 28 %** vs 23 %, **LEMP 15 %** vs 11 %, pneumocystose 12 % vs 14 %, toxoplasmose 11 % vs 12 %, infection à CMV 10 % vs 19 % et infections à mycobactéries atypiques 10 % vs 14 %.

Conclusion :

Si le nombre de décès rapporté apparaît stable par rapport à 2000, **la part des infections opportunistes diminue sensiblement** alors que **celle de la pathologie tumorale** (lymphomes et cancers non Sida) **augmente**. Le rôle important des co-infections par les virus des **hépatites virales** et de la pathologie **cardio-vasculaire** se confirme. Ces constats ont une forte implication pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH en particulier en terme de dépistage de l'infection VIH et des co-morbidités ainsi que de lutte contre les facteurs de risque néoplasiques et cardio-vasculaires.

Remerciements à BONNET F.^{1,2}, BURTY C.³, CACOUB P.⁴, CHENE G.², COSTAGLIOLA D.⁵, JOUGLA E.⁶, LEWDEN C.², MAY T.³, SALMON D.⁷ SEMAILLE C.⁸, ROSENTHAL E.⁹

1. *Hôpital Saint-André Bordeaux*
2. *INSERM, U593 Bordeaux*
3. *Hôpitaux Brabois Nancy*
4. *Hôpital Pitié Salpêtrière Paris*
5. *INSERM, U720 Paris*
6. *INSERM CépiDc Le Vésinet*
7. *Hôpital Cochin Paris*
8. *InVS Saint-Maurice*
9. *Hôpital l'Archet Nice*

aux investigateurs des études MORTALITE 2000 et 2005, au groupe GERMIVIC et à l'ANRS.

LES ACTUALITES SUR LA VACCINATION

Professeur Brigitte AUTRAN

Hôpital Pitié Salpêtrière, Service d'immunologie Biologique, Paris

**NOUS VOUS RAPPELONS QUE NOTRE SEANCE COMMUNE
AVEC LA SOCIETE FRANÇAISE DE MEDECINE DES ARMEES
« LES CONTROVERSES EN MEDECINE »**

Thème

**PLACE DE L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC
DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES**

*Pour ou contre la réalisation précoce
d'une tomographie à émission de positons*

Président
Professeur Daniel Sereni

Modérateur :
Monsieur le Général Inspecteur François Eulry

aura lieu le

Vendredi 22 novembre 2007 à 14 h

Ecole du Val de Grâce - Amphithéâtre Rouvillois
1, Place Laveran 75005 Paris

programme

- 14h Introduction : Les données de rentabilité du PET Scan en tant qu'imagerie diagnostique et évolution prévisible de la place du Pet scan en dehors des indications cancérologiques
Pr B. Frachet, Hôpital Avicenne
- 14h30 L'intérêt de la réalisation précoce d'un PET Scan à visée diagnostique au cours des syndromes inflammatoires inexpliqués
Dr Gérald Bonardel, Société Française de Médecine nucléaire
- 15h15 La place de l'imagerie traditionnelle dans le bilan diagnostique des syndromes inflammatoires
Pr Michel Brauner, Hôpital Avicenne
- 16h L'apport d'un PET précoce
Pr Luc Mouthon, Hôpital Cochin
- 16h30 Le PET Scan a égaré le diagnostic d'un bilan de syndrome inflammatoire inexpliqué
Pr Algayres, MINDEF
- 17h Clôture et conclusions du débat
Pr Hugues Rousset, CHU de Lyon